

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

N°

THÈSE

1018

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

HENRIET Jean-Paul, Gaston, Robert

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 23 Avril 1940, à Coutances (Manche).

Présentée et soutenue publiquement le

**ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA
ACTION DU RÉGIME SANS TRYPTOPHANE
TOXICITÉ DES DÉRIVÉS HALOGÈNES
DE L'HYDROXYQUINOLÉINE.
(Étude à propos de 2 observations).**

Président : Mr. J. LAFOURCADE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1970

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

HENRIET Jean-Paul, Gaston, Robert

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 23 Avril 1940, à Coutances (Manche).

Présentée et soutenue publiquement le

**ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA
ACTION DU RÉGIME SANS TRYPTOPHANE
TOXICITÉ DES DÉRIVÉS HALOGÈNES
DE L'HYDROXYQUINOLÉINE.
(Étude à propos de 2 observations).**

Président : Mr. J. LAFOURCADE, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1970

THESE

ANNO 1970

DOCTORAT EN MEDICINE

(Division 4/1a)

Monsieur Jean-Paul GASTON, Robert

(Division 4/1a)



A. MONTMAYEUX ENTROPATICA
ACTION DU LACTONE 2,4,5 TRYPHANE
TOXICITE DES DERIVES WALTERS
DE L'HYDROXYMETHYLENE
(Etude à partir de 2 observations)

LEIDEN, 1970, LAVERGNE, P. 1970

UNIVERSITY OF LEIDEN

7, rue de la Cour

3512 CA Leiden

1970

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Dont l'image demeure celle du
travail, du dévouement et du
courage.

A MA MERE

Qu'elle trouve ici le témoi-
gnage de mon affection
profonde et de mon admiration.

A MA FEMME

Dont le soutien et le récon-
fort m'ont tant aidé dans
l'élaboration de ce travail.

En témoignage de ma très
grande affection.

A MA FAMILLE ET MA BELLE-FAMILLE

A MES AMIS

Avec toute mon affection.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jacques LAFOURCADE

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Clinique de Pédiatrie

Hôpital de La Salpêtrière

qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
Présidence de cette thèse,

En témoignage de notre très
respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur CRUVEILLER

Qui a inspiré ce travail.

Son précieux concours et sa
constante disponibilité à
notre égard nous en ont
facilité la rédaction.

En témoignage de notre
profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé HENNEQUET

Qui nous a permis d'utiliser
une de ses observations et
nous a toujours aidé et
conseillé avec bienveillance.

En témoignage de notre
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur FOSSIEZ

Qui a eu le mérite de faire,
le premier, le diagnostic
dans l'une des observations
et la gentillesse de nous la
confier.

A Madame le Docteur MALAFOSSE

Qui nous a beaucoup conseillé
dans la rédaction de ce
travail.

A Monsieur le Docteur GRUPPER

Dont les travaux nous ont
tant servi pour rédiger
cette thèse.

A Monsieur le Professeur Julien MARIE

Qui nous a permis d'utiliser
ses archives.

En témoignage de notre reconnais-
sance et de notre respect.

ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA.

ACTION DU REGIME SANS TRYPTOPHANE.

TOXICITE DES DERIVES HALOGENES DE L'HYDROXYQUINOLEINE.

(ETUDE A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS)

Notre travail comportera sept grandes parties :

I - Introduction.

II - Etude générale de l'Acrodermatitis enteropathica en fonction de la littérature mondiale : historique, symptomatologie clinique, examens complémentaires, anatomo-pathologie, diagnostic positif, diagnostics différentiels, étiologie, évolution, pathogénie et traitement.

III - Revue des cas français antérieurement publiés.

IV - Observations complètes de deux cas rebelles à la thérapeutique classique et auxquels on a appliqué un régime sans tryptophane.

V - Discussion de ces deux observations.

VI - Conclusions.

VII - Bibliographie.

INTRODUCTION:

L'acrodermatitis enteropathica ou maladie de DANBOLT et CLOSS désigne une affection rare, caractérisée dans sa forme complète par :

1- un syndrome cutanéomuqueux, prédominant à l'extrémité distale des membres et autour des orifices naturels, associé à une atteinte des phanères et à une alopécie ;

2- un syndrome intestinal à type de diarrhée chronique ;

3- un retard staturo-pondéral parfois important ;

4- des troubles psychiques (comportement schizoïde notamment), avec peu de répercussions sur le plan intellectuel.

La maladie débute en général, chez le nourrisson, lors du sevrage, puis, sans traitement, évolue par poussées successives aboutissant à la mort en bas âge. Par contre, depuis la découverte de la remarquable efficacité des dérivés dihalogénés de l'hydroxyquinoléine, l'évolution est prolongée et aboutit parfois à une véritable guérison. L'effet suspensif de ce traitement peut constituer un test thérapeutique.

La biopsie cutanée révèle une image histologique particulière, mais non spécifique.

Par contre, l'étiopathogénie demeure mystérieuse et n'en est encore qu'au stade des hypothèses.

Après l'étude générale de la maladie, nous détaillerons deux observations, et en dégagerons les enseignements qu'elles mettent en lumière.

HISTORIQUE

DE L'ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA

Si la maladie n'a reçu une définition qu'en 1942, par les auteurs norvégiens N. DANBOLT et K. CLOSS, frappés, à l'occasion de trois observations, par l'association du syndrome cutané et des troubles digestifs sur lesquels ils insistaient et qu'ils considéraient comme l'élément causal de la maladie, celle-ci n'en fut pas moins décrite de nombreuses fois auparavant sous une terminologie variée. Ceci rend le recensement des cas d'acrodermatitis enteropathica difficile, d'autant que les données des cas décrits sont parfois trop insuffisantes pour affirmer avec certitude le diagnostic.

La première observation semble être celle de G.W. WENDE, en 1902, qui rapporte le cas de trois frères atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique mais atypique. Plus tard, sous la même dénomination, GUY rapporte un cas en 1927, TOYEMA, puis WIRZ en 1931.

D'autres cas d'acrodermatitis enteropathica semblent avoir été décrits sous le nom d'acrodermatite continue d'Hallopeau, dont la maladie de DANBOLT et CLOSS se rapproche notamment par les lésions importantes vésiculo-bulleuses des extrémités. L'exemple le plus frappant en est celui de BRANDT, en 1936, qu'il publie sous le titre de "Dermatite chez des enfants, associée à des troubles de l'état général et de l'absorption alimentaire", et que DANBOLT, plus tard, authentifiera comme étant 4 cas d'acrodermatitis enteropathica dans une même fratrie.

Des cas d'acrodermatitis enteropathica ont également été rapportés sous le nom de moniliasés généralisées atypiques, notamment par MAC LEOD en 1930, HOPKINS en 1932, SCHLUTZ en 1935, STANDBERG en 1948.

En effet, malgré la définition des auteurs norvégiens en 1942 et l'affirmation de l'entité clinique de la maladie qu'ils nomment Acrodermatitis enteropathica, réunissant ainsi dans le nom même de l'affection les deux syndromes fondamentaux de celle-ci, divers auteurs continuent à décrire, durant quelque temps encore, certains cas sous divers titres : ainsi, BAIRD, en 1949, publie une observation sous le nom de "syndrome inhabituel associé à une affection à *Candida albicans*".

D'autres auteurs, au contraire, essaient de diagnostiquer rétrospectivement des cas d'acrodermatitis enteropathica, et les premières statistiques apparaissent. DANBOLT reconnaît le cas de HAXTHAUSEN (publié en 1937) comme une acrodermatitis enteropathica. DILLAHA, en 1953, refusera ce cas, jugeant les données insuffisantes, mais reconnaîtra comme certains 23 cas dans la littérature mondiale, dont celui de SCHLOMOVITZ signalé sous le nom de moniliasé généralisée associée à une lambliaose. SCHLOMOVITZ traita cette dernière par la diiodohydroxyquinoléine et constata avec surprise, quelques jours plus tard, la guérison apparente totale de son malade. DILLAHA procéda à un essai thérapeutique sur son malade : 4 jours après la prise quotidienne d'un comprimé de 0,21 g de diiodohydroxyquinoléine, il observe une étonnante disparition des lésions cutanées, puis, peu à peu, une complète repousse des cheveux, ainsi qu'une normalisation des selles. Cette publication, capitale dans l'histoire de la maladie, attira l'attention sur l'affection et rapidement les observations se multiplièrent. Très vite, tous les nouveaux cas publiés font état de l'action spectaculaire de cette thérapeutique ; néanmoins, celle-ci n'est que suspensive et n'apparaît bien souvent que pour une certaine dose minimale, dose-seuil qui, si elle n'est pas atteinte, n'apporte aucune amélioration à l'état

antérieur.

DILLAHA met en lumière, dans sa publication (où il fait état, sur 20 cas d'acrodermatitis enteropathica, de 5 décès en bas âge, de la mort de tous les malades de DANBOLT et d'une seule guérison inexpliquée lors de la puberté (cas de GUY)), l'issue presque toujours fatale avant l'âge de 10 ans.

Depuis l'introduction de la thérapeutique, le pronostic devient moins mauvais, l'affection disparaissant, mais réapparaissant dès l'arrêt du traitement. BLOOM, HARE et SCHLESINGER, GRUPPER, LYON, PREKOP, WELLS et WINKELMAN, MOYNAHAM, FONTAN et SOURREIL, etc..., constatent également l'effet bénéfique du produit. Peu à peu, d'autres dérivés halogénés de synthèse de l'hydroxyquinoléine sont essayés, notamment par les auteurs anglo-saxons :

- la iodochlorohydroxyquinoléine,
- la dibromohydroxyquinoléine,
- enfin le diphosphate de chloroquine.

Pourtant, SAMSOE-JENSEN, en 1956, puis BELTRANI, en 1960, et SOLEMONS, en 1966, signalent des intolérances ou des échecs. Depuis, de graves effets toxiques (atrophie optique notamment) ont été rapportés. Tous les auteurs demeurent impuissants à expliquer le mode d'action de ces divers produits.

Si l'unanimité est faite pour reconnaître que la raison princeps de la maladie est digestive, que les protozooses souvent associées (lambliaose ou moniliase) ne semblent jouer aucun rôle, qu'il n'y a pas de déficit enzymatique pancréatique, par contre l'étiopathogénie ne donne lieu qu'à des hypothèses, parmi lesquelles on remarque surtout celle de DANBOLT, puis surtout, en 1963, celle de HANSSON et de MOYNAHAN. DANBOLT, en 1956, pense déjà expliquer l'action de la diiodohydroxyquinoléine sur un trouble métabolique intestinal inconnu. HANSSON pense qu'il s'agit du tryptophane et que l'action de la diiodohydroxyquinoléine s'expliquerait par la ressemblance des configurations chimiques d'un métabolite toxique : l'acide

xanthurénique (déviatiou vers la voie quinolinique par erreur enzymatique dans le métabolisme du tryptophane) et de celle de l'halogène substitué de l'hydroxyquinoléine (dont il établit avec certitude l'absorption non négligeable et mesurable chez l'homme).

MOYNAHAN, après étude histologique de biopsies au niveau de la muqueuse intestinale, démontre le défaut en déshydrogénase succinique (qui intervient dans le cycle de Krebs) et en leucine amino-peptidase (enzyme protéolytique).

Plus récemment, des auteurs polonais (M. RYBAK et coll.) suggèrent un défaut d'un des enzymes cellulaires facilitant le transport des acides gras dans l'intestin, et ont obtenu un excellent résultat thérapeutique après administration d'un régime riche en acides gras non saturés.

Nous ferons appel, dans l'étude qui suit, à des données statistiques.

La première parue est celle de DILLAHA, LORINCZ et AAVIK en 1953, qui recense 23 cas d'acrodermatitis enteropathica.

GRUPPER, ATTAL et METAIS en relèvent 28 cas en 1957.

WELLS et WINKELMAN recensent 76 observations en 1961.

L'étude la plus complète et la plus intéressante est celle de HEITE et ODY en 1966, qui réunit 180 cas dont 149 publiés.

Nous avons relevé 214 cas jusqu'au 31 Décembre 1969 (nos deux observations comprises).

SYMPTÔMATOLOGIE CLINIQUE

Ainsi que nous l'avons vu dans l'introduction, la forme complète de la maladie de DANBOLT et CLOSS comprend quatre types de symptômes que nous allons décrire successivement.

A)- ATTEINTE CUTANEO-MUQUEUSE ET TROUBLES DES PHANERES.

Les lésions cutanées sont essentiellement érythémateuses, vésiculo-bulleuses, pustuleuses ou croûteuses. Les éléments, d'âge différent, présentent une évolution permettant de décrire plusieurs stades. D'abord, de petites vésicules de 2 à 6 millimètres de diamètre apparaissent sur un fond érythémateux ; certaines n'augmentent pas de volume ; d'autres, au contraire, grossissent, devenant peu à peu de véritables bulles au contenu d'abord clair, puis louche, de 2 à 5 cm de diamètre. Leur pourtour se boursoufle, leur centre s'ombilique, s'assèche, devient croûteux ou tombe en laissant une ulcération à fond suintant. Certaines bulles, lors de leur croissance, peuvent confluer, donnant alors naissance à de vastes placards ulcérés, à contour polycyclique. Ces lésions, dans lesquelles on retrouve une flore microbienne variée et parfois du *Candida albicans*, sont le siège, sur un fond érythémateux, squameux ou croûteux permanent, de poussées irrégulières dans leur périodicité et leur intensité.

Signalons le caractère hypertrophique des lésions, associé à une allure chéloïdienne des cicatri-

cas rapporté par NEIMAN. DEGOS insiste sur l'aspect hyperkératosique des placards au niveau des coudes et des genoux de son malade. L'allure psoriasiforme prise peu à peu par les lésions cutanées a été rapportée, surtout chez l'adulte (7 cas sur 16) ; GUY signale la formation d'abcès profonds au sein de larges plages confluentes impétiginées. Le prurit est le plus souvent absent.

Fait fondamental (notamment pour éliminer le diagnostic d'épidermolyse bulleuse polydysplasique héréditaire), le signe de Nikolsky n'est pas retrouvé ; seul, ALMONACIO le rapporte dans son observation, ce qui fera mettre en doute le diagnostic, plus tard, par HEITE et ODY.

Mais plus que les caractères de l'éruption, c'est sa topographie qui est caractéristique, donnant aux enfants atteints de la maladie de Danbolt et Closs un aspect stéréotypé. Les lésions siègent essentiellement autour des orifices naturels et à l'extrémité distale des membres. Au visage, elles sont surtout péri-buccales et péri-orbitaires, débordant sur le menton et sur le front, de caractère plutôt érythémateux, suintant ou vésiculeux ; autour des orifices nasaires, elles sont plus croûteuses. Les joues sont le siège de plages confluentes, érythémateuses, suintantes ou squameuses pouvant atteindre les oreilles.

Le tronc n'est que rarement atteint (fosses iliaques), les lésions prédominant au niveau du siège, autour de l'anus, sur les régions génitales.

Le siège péri-orificiel, si caractéristique, apparaît bien dans la série des 180 cas étudiés par HEITE et ODY ; sur 111 observations précisant la localisation, ils relèvent : 86 cas autour de la bouche, 57 autour de l'anus, 56 autour des orifices génitaux, 49 autour du nez, 40 autour des yeux et 27 autour des oreilles.

L'atteinte des muqueuses est souvent rapportée.

La bouche est le siège d'une stomatite érythémateuse, carminée, associée à une glossite décapillante parfois recouverte d'un revêtement blanchâtre ; un peu moins de la moitié des observations font état de cette localisation. ATTAL fait état d'une langue carminée, de même que la muqueuse de la face interne des joues ; VANBREMEERSCH, d'une langue brillante un peu lichénoïde. Une haleine fétide avec lésions aphtoïdes a été rapportée, ainsi que la dysphagie et la dysphonie (MONTAGNANI). Du muguet est parfois associé.

Une rhinite croûteuse n'est que rarement signalée ; par contre, la blépharo-conjonctivite est retrouvée dans un tiers des cas environ, associée à une kératite, voire même à des altérations cornéennes (SUNDAL, WIRSCHING). Une photophobie, parfois intense (SIMERAY), est signalée dans près de 15 % des cas. Les muqueuses génitales peuvent présenter soit une vulvite, soit une balanite.

Aux membres, les lésions, minimales au début, prennent rapidement de l'extension : les grands plis de flexion (aisselles, coudes, poignets, genoux, chevilles) sont le siège de lésions psoriasiformes, le plus souvent sèches, bien limitées, aux conséquences fonctionnelles diverses (malade de VANBREMEERSCH complètement impotente).

Aux extrémités, les lésions sont caractéristiques : la dernière phalange des doigts et des orteils est renflée en massue, mais tous les segments présentent, sur leurs différentes faces, des lésions sèches ou pustuleuses, associées presque constamment à des lésions bulleuses qui ont contribué à la confusion fréquente avec l'épidermolyse bulleuse polydysplasique. Les ongles sont striés, cannelés, parfois absents ; leur bord latéral est brun-verdâtre, rappelant l'aspect de la moniliase unguéale. Cette acrodermatite associée à l'onyxis et au péri-onyxis est probablement la localisation la plus caractéristique de la maladie. MALFROY relève des lésions dystrophiques unguéales dans un tiers des cas ; HEITE remarque 63 fois sur 180 la perte d'au moins un ongle.

Les cheveux sont, dans la majorité des cas, soit absents, soit remplacés par un fin duvet ; ceci, joint à une disparition des cils et des sourcils, contribue à caractériser l'image classique de la maladie. HEITE et ODY (toujours dans leur étude portant sur 180 cas) dénombrent 122 observations où l'alopecie est totale ou partielle (Totale : 41 fois pour les cheveux, 37 pour les sourcils, 34 pour les cils ; Partielle : 17 fois pour les cheveux, 6 pour les sourcils, 7 pour les cils). Signalons l'absence totale de cheveux, de cils et de sourcils dès la naissance chez la malade de VANBREMEERSCH, et la curieuse action des corticoïdes dans le cas de GRUPPER qui aboutit à la repousse des cheveux sur la totalité du crâne.

B)- LE SYNDROME INTESTINAL.

Son importance avait été soulignée, dès 1942, par DANBOLT et CLOSS, qui le considéraient comme l'élément princeps de la maladie. Il suit plutôt qu'il ne précède les lésions cutanées. Il consiste essentiellement en une diarrhée chronique, faite de 3 à 6 selles pâteuses, fétides, mousseuses, parfois décolorées, grumeleuses ou mucosides. Cette diarrhée, rebelle à toutes les thérapeutiques, évolue par poussées conjointement à l'aggravation des lésions cutanées. Selon WELLS et WINKELMAN, elle est présente dans 90% des cas, ce qui est confirmé dans la statistique de HEITE et ODY. En France, signalons l'absence de tout signe digestif (en dehors d'un épisode diarrhéique initial éphémère) dans le cas de DEGOS, ainsi que dans les observations de BEYER et de VANBREMEERSCH (ce qui expliquerait peut-être, dans ce dernier cas, la survie exceptionnellement longue, sans traitement, de sa malade).

Un météorisme abdominal a été signalé, ainsi qu'une hypo-acidité gastrique (DANBOLT) et des algies épigastriques intermittentes. L'association fréquente avec une protozoose (essentiellement la lambliaose)

a été à l'origine de la découverte fortuite du traitement spécifique ; la présence de *Candida albicans* dans les selles est retrouvée à un moment ou à un autre de l'évolution, dans un tiers des cas environ.

C)- RETARD STATURO-PONDERAL ET ATTEINTE DE L'ETAT GENERAL

Le plus souvent, les enfants sont hypothrepsiques ; sans doute, est-ce la conséquence de la diarrhée chronique entraînant un certain degré de déshydratation. HEITE et ODY, dans 70 cas précisant des chiffres, trouvent 54 fois un déficit pondéral par rapport à la normale ; 16 fois un poids en rapport avec l'âge, une seule fois avec hypertrophie. De même, la courbe de croissance staturale est au-dessous de la moyenne. Signalons, par exemple, en France, le malade de GRUPPER qui pesait, à 6 ans et demi, 13 kg et mesurait 99 cm, ou celui de BEYER qui, à 2 ans, avait un poids de 9,2 kg et une taille de 80 cm.

L'état général est précaire, la fièvre intermittente (accompagnant les surinfections cutanées ou pulmonaires qui émaillent l'évolution de la maladie). Signalons la curieuse influence de certaines maladies infectieuses de la première enfance : la rougeole donna lieu à une poussée indéniable de la maladie dans le cas de BLOOM et SOBEL, alors qu'elle fut suivie d'une amélioration dans les cas de BAIRD, de PORTNOY et MARSDEN ; GRUPPER rapporte également que son petit malade fit, à l'âge de 4 ans, une rougeole hyperthermique, suivie d'une rémission très prolongée des troubles intestinaux et cutanés avec repousse temporaire des cheveux ; la coqueluche aggrava le cas de SUNDAL ; BAIRD constata, lors des poussées dentaires, une exacerbation des signes cliniques de son petit malade.

D)- TROUBLES PSYCHIQUES.

Dans un peu moins de la moitié des observations, on a décrit des troubles du comportement : les malades sont tristes, irritables, hostiles, grognons, voire agressifs ; ils tiennent souvent la tête penchée en avant ou sur le côté (aspect rapproché de celui observé dans l'acrodynie). Ce comportement schizoïde complète l'aspect stéréotypé de la maladie de Danbolt et Closs.

Les facultés intellectuelles sont peu touchées. Signalons par exemple, dans le cas de GRUPPER, qu'à 7 ans, son malade avait la taille et le poids d'un enfant de 4 ans, un âge osseux de 5 ans et un développement psychique correspondant à celui d'un enfant de 6 ans.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

En dehors de l'examen anatomo-pathologique, divers examens, qui peuvent aider à porter le diagnostic, figurent dans la littérature.

La culture au niveau des lésions cutanées ou muqueuses et la coproculture se révèlent très souvent positives au *Candida albicans* (à ce point que divers auteurs ont cru qu'il jouait un rôle dans la pathogénie de la maladie de Danbolt et Closs). En 1961, dans leur étude de 36 observations, WELLS et WINKELMAN en relèvent 20 cas. Sur les 182 cas recensés par HEITE, 101 cas font état d'une recherche et 70 se sont révélés positifs. Le *Candida albicans* est prédominant dans les selles et au niveau de la peau, moins fréquent sur les muqueuses. Rappelons que sa disparition par les thérapeutiques appropriées n'apporte aucune amélioration et n'a aucune incidence sur l'évolution de l'acrodermatitis enteropathica (TIRLEA et FANDEJEW).

En dehors du *Candida albicans*, au niveau de la peau, de très nombreux germes de surinfection sont quasi constamment retrouvés.

Dans les selles, dans près de 10 % des cas, une lambliaose est associée, de type *Giardia intestinalis*. GRUPPER a remarqué la présence de *Trichocephalus*, et HARE et SCHLESINGER des oxyures. Toujours dans les selles, la stéatorrhée est signalée par BLOOM et THYRESSON, et l'excrétion du calcium fécal est augmentée, confirmant ce que l'on trouvera dans l'urine et dans le sang à propos de son dosage.

La numération-formule sanguine présente le plus souvent trois modifications :

- un nombre de globules rouges et un taux d'hémoglobine diminués (Cette anémie hypochrome semble être la conséquence de l'état de dénutrition de ces enfants) ;
- une hyperleucocytose constante (avec polynucléose neutrophile) qui se chiffre autour de 10.000 globules blancs par millimètre cube, sauf lors des poussées de surinfection où elle est beaucoup plus importante ;
- un taux d'éosinophiles élevé, témoin de la parasitose, lorsqu'elle existe.

La vitesse de sédimentation est franchement accélérée (HEITE cite 30 mm pour la première heure, 66 mm pour la seconde).

La glycémie est normale.

Les protides sont nettement diminués (50 à 60 g par litre), surtout l'albumine (environ 30 g par litre). Rappelons, en France, le cas de BEYER, associé à une carence en bêta-2-A-globulines révélée par l'immuno-électrophorèse. Celui-ci reste isolé dans la littérature.

La calcémie est abaissée (expliquant peut-être la tétanie citée par DANBOLT dans un de ses cas).

L'ionogramme sanguin et le cholestérol sont normaux. Signalons la diminution des acides gras non saturés, chez le malade de RYBAK, et l'heureux résultat obtenu par un régime riche en ces acides.

Les hémocultures sont souvent positives pour des germes variés.

Dans les urines, l'excrétion de l'indican et du calcium est augmentée.

Quant aux tests immunologiques, ils sont souvent très positifs pour le *Candida albicans*, le streptocoque, etc...

ANATOMO-PATHOLOGIE

L'étude anatomo-pathologique des lésions cutanées et digestives apporte quelques éléments intéressants. Par la biopsie cutanée, elle permet d'éliminer formellement des diagnostics différentiels que la clinique peut évoquer, surtout dans les cas incomplets d'acrodermatitis enteropathica.

Nous prendrons pour plan d'étude :

- l'examen des viscères sur le cadavre,
- la biopsie du tractus digestif,
- la biopsie cutanée.

= Le premier examen des viscères post-mortem fut pratiqué par DANBOLT en 1956, à la suite du décès d'un de ses petits malades (un enfant guéri de ses lésions cutanées après deux mois de traitement par la diiodohydroxyquinoléine, mais ayant succombé d'une pneumonie). Il constata des lésions congestives banales, avec quelques ulcérations sur le colon ascendant et sur le sigmoïde. Le foie était le siège d'une stéatose diffuse.

BLOOM remarqua une atteinte du duodénum qui était décoloré, pâle, avec quelques ulcérations.

WELLS et WINKELMANN firent les mêmes constatations sur le jéjunum.

MARGILETH, plus récemment, trouva également des lésions ulcéro-érosives du colon, associées à

une atteinte des ganglions mésentériques et de la rate (tissu lymphoïde réduit, sinus spléniques envahis d'érythrocytes, parenchyme oedémateux).

Signalons enfin le cas unique d'une association à un pancréas fibro-kystique, rapporté par UGLAND en 1952 (mais dont l'authenticité fut plus tard mise en doute par HARE et SCHLESINGER).

= La biopsie des muqueuses duodénale et jéjunale est rapportée pour la première fois par les auteurs anglais MOYNAHAN, JOHNSON et MAC MINN, en 1963. Utilisant la capsule de Crosby, ils prélevèrent du matériel au niveau de l'épithélium digestif, dans deux cas d'acrodermatitis enteropathica. L'examen au microscope optique ne montrait pas d'atrophie muqueuse, comme on le trouve dans la maladie caeliale ou dans la stéatorrhée idiopathique. Les cryptes et les villosités étaient d'aspect normal.

Par contre, l'examen au microscope électronique montra, dans un cas, un très grand nombre de vésicules intra-cytoplasmiques et des espaces intercellulaires au niveau de l'épithélium villositaire très dilatés. Les auteurs rapportent, à cette occasion, dans les deux cas étudiés, des anomalies de la coloration qui mettent en évidence un déficit enzymatique en déshydrogénase succinique (qui intervient dans le cycle de Krebs) et en leucine amino-peptidase (qui a une action protéolytique).

= La biopsie cutanée, plus facile à réaliser, a donné lieu à de nombreuses descriptions, parmi lesquelles nous retiendrons surtout celle du Portugais POIRES BAPTISTA, en 1959, et, l'année suivante, des Italiens MONTAGNANI et ROMAGNOLI.

Dans les zones sèches, l'épiderme est acanthosique avec desquamation en lamelles parakératocytiques. La granulosa est épaissie en certains endroits, le corps muqueux de Malpighi est hyperplasié. Le

derme sous-jacent présente quelquefois des infiltrats lympho-histiocytaires périvasculaires. En général, même dans ces lésions sèches, l'exosérose est intense, dissociant les couches épidermiques sous-jacentes (rappelant, selon POIRES BAPTISTA, l'image de la pustulose spongiforme de KOGOJ). Les cellules malpighiennes s'invoquent, leur noyau devenant picnotique.

Les vésicules apparaissent entre la couche cornée et la couche spino-cellulaire. Elles sont donc, fait caractéristique, intra-épidermiques.

Les bulles, résultat d'une exosérose intense, présentent un plafond fait d'un épiderme partiellement ou totalement nécrosé (comme dans un érythème polymorphe) et un plancher fait d'un infiltrat inflammatoire (éléments histiocytaires, lymphocytaires notamment). Le contenu des bulles est fait d'une sérosité dont le cyto-diagnostic montre des cellules épithéliales plus ou moins détruites des éosinophiles et des polynucléaires neutrophiles.

Les follicules pileux sont le siège d'un infiltrat constitué surtout de cellules histio-fibrocytaires, et sont plus ou moins atrophiques.

L'image histologique de l'acrodermatitis entéropathica permet de la différencier de certaines autres dermatoses. Nous citerons notamment l'acrodermatite continue d'Hallopeau, avec ses vésicules situées juste sous la couche cornée, sans altération des cellules sous-jacentes du corps muqueux de Malpighi (classiques pustules spongiformes de Kogoj). L'épidermolyse bulleuse polydysplasique récessive donne également un aspect histologique bulleux, soit purement intra-épidermique, soit dû au décollement du derme et de l'épiderme, la membrane basale constituant le plancher. Quant à l'érythrodermie ichthyosiforme congénitale, elle révèle un aspect de faille intra-épidermique de la couche superficielle du corps muqueux et de la couche granuleuse.

DIAGNOSTIC POSITIF

Lorsque les lésions cutanées sont associées aux troubles digestifs, au retard staturo-pondéral et au comportement psychique, le diagnostic est porté sans difficulté. La biopsie cutanée (examen facile et non traumatisant) ne vient alors que confirmer, par son image histologique caractéristique, la maladie de Danbolt et Closs. Le traitement spécifique, par les dérivés di-halogénés de l'hydroxyquinoléine, apporte alors, d'une manière suspensive, et seulement s'ils sont donnés au-delà d'une certaine dose-seuil variable dans le temps et d'un individu à l'autre, une apparente guérison de tous les symptômes, constituant ainsi un véritable test thérapeutique. Par contre, lorsque les signes ne sont pas au complet et en raison de la relative méconnaissance de cette entité rare qu'est l'acrodermatitis enteropathica, le diagnostic ne sera porté que tardivement, après bien des tentatives thérapeutiques inefficaces, alors que l'état de l'enfant ne cesse peu à peu d'empirer. C'est dans ces formes incomplètes, notamment sans troubles digestifs, que la biopsie cutanée et le test thérapeutique à la diiodohydroxyquinoléine prennent toute leur valeur.

Rappelons néanmoins que, d'une part, certains cas demeurent même alors de diagnostic difficile (Citons l'observation de J. DUVERNE et coll., en 1966) et, d'autre part, que GRUPPER a démontré, en 1959, l'efficacité du Durexiode dans l'acrodermatite continue d'Hallopeau. Enfin, des cas rebelles même à des doses élevées (comme nos deux observations ci-après) sont rapportés.

DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

L'acrodermatitis enteropathica comprenant deux types essentiels de manifestations, cutanées d'une part, digestives d'autre part, les diagnostics différentiels eux-mêmes se rattachent à ces deux grands syndromes.

Nous distinguerons :

A)- SUR LE PLAN DERMATOLOGIQUE.

1)- Essentiellement, l'épidermolyse bulleuse polydysplasique héréditaire : il s'agit, comme pour la maladie de Janbalt et Closs, d'une génodermatose, dont le caractère bulleux est très évident, associée à des dystrophies unguéales importantes, auxquelles se joignent parfois une hypotrophie et des troubles psychiques. Mais ici, fait essentiel, le signe de Nikolsky est toujours positif et les lésions cutanées, non pas péri-orificielles, siègent surtout dans les régions exposées aux traumatismes.

2)- L'acrodermatite continue d'Hallopeau : il s'agit d'une dermatose rare dont les lésions sont essentiellement pustuleuses ou vésiculeuses, touchant surtout les extrémités, n'atteignant les zones péri-orificielles qu'en cas de généralisation. Son étiologie demeure tout aussi mystérieuse que celle de la maladie de Janbalt et Closs. Rappelons les bons résultats thérapeutiques obtenus par GRUPPER avec le Dioxide dans 3 cas d'acrodermatite continue d'Hallopeau, et la question qu'il posa lors de sa publica-

tion : L'acrodermatite continue d'Hallopeau serait-elle une forme mineure localisée de la maladie de Danbolt et Closs ?

3)- Les moniliases : Localisées aux extrémités, elles peuvent évoquer une acrodermatitis enteropathica, notamment par les lésions verdâtres de péri-onyxis. Mais ici, il n'y a pas d'autres lésions associées.

Par contre, les moniliases, si elles sont généralisées, peuvent plus facilement prêter à confusion avec la maladie de Danbolt & Closs, par l'atteinte simultanée des ongles, des muqueuses, du tractus digestif. Mais l'alopécie n'y est que rarement associée et toujours partiellement ; les troubles digestifs sont minimes ; enfin, la prescription de diiodo-hydroxy-quinoléine reste sans effet.

4)- Les toxidermies bulleuses : Les iodides, les bromides notamment, peuvent donner des lésions bulleuses, mais dont le siège n'est ni péri-orificiel ni prédominant aux extrémités. Les signes sont discontinus, n'apparaissant qu'à la suite de l'absorption des médicaments en cause.

5)- Les eczématides : Il s'agit de lésions érythémateuses ou squameuses pouvant confluer en nappes, de siège non caractéristique. La biopsie cutanée donne un aspect histologique semblable à celui de l'eczéma ; elles guérissent bien au moyen de la thérapeutique classique de ce dernier.

B)- SUR LE PLAN INTESTINAL.

1)- La maladie de Gee Herter : Cette maladie survient très tôt dans la première enfance, parfois au moment du sevrage. Son symptôme essentiel est une diarrhée chronique, entraînant une hypotrophie. Mais il n'y a que très rarement présence de lésions cutanées sans topographie particulière. Les images radiologiques (plis muqueux épaissis, transit lent...) et l'épreuve de charge à la gliadine permettent d'en

affirmer le diagnostic.

2)- La sprue : WELLS et WINKELMAN ont rapproché les signes digestifs de l'acrodermatitis enteropathica de ceux de la sprue : diarrhée chronique le plus souvent associée à une protozoose, voire même à une atteinte des muqueuses buccales. Mais on ne retrouve pas ici de lésions cutanées.

3)- Le kwashiorkor : MONTAGNANI fit un rapprochement entre la maladie de Danbolt et Closs et les lésions du kwashiorkor : dénutrition, diarrhée quasi constante, hypotrophie avec atteinte cutanée, mais sans topographie péri-orificielle. De plus, le kwashiorkor est essentiellement une maladie des régions sous-développées (Asie du Sud-Est, Extrême-Orient).

4)- La mucoviscidose : Elle ressemble à l'acrodermatitis enteropathica par ses manifestations digestives, le retard staturo-pondéral, le caractère familial et les surinfections pulmonaires. Mais le test à la sueur permet de l'affirmer.

5)- On a également rapproché de la maladie de Danbolt et Closs les stéatorrhées, bien qu'elles ne comportent pas de lésions cutanées, voire même l'acrodynie, pourtant bien différente, et la fibrose kystique du pancréas (UGLAND).

ET IOLOGIE

= La maladie de Danbolt et Closs est une maladie rare. Depuis la première observation (WENDE, en 1902) et après la définition de l'acrodermatitis enteropathica (DANBOLT et CLOSS, en 1942), il faut attendre 1953 pour relever une statistique utilisable : celle de DILLAHA, LORINCZ et AAVIK qui recensent 23 cas mondiaux.

Quatre années plus tard, les auteurs français GRUPPER, ATTAL et METAIS publient une étude générale, en présentant le premier cas français, faisant état de 28 cas mondiaux. En 1961, WELLS et WINKELMAN relèvent 76 observations dont 58 publiées.

Enfin, en 1966, les auteurs allemands HEITE et ODY publient une analyse remarquable et très précise sur 180 cas mondiaux (dont 149 publiés) et à laquelle nous avons emprunté de nombreux chiffres dans ce travail.

Le nombre total de cas publiés à la fin de 1969 atteint le chiffre de 214 avec nos deux observations.

Rappelons qu'en France 8 cas de la maladie ont été rapportés d'une manière formelle, en dehors des nôtres.

= La maladie de Danbolt et Closs a été rapportée un peu partout à travers le monde. Si la très grande majorité des publications ont été faites en

Europe et aux Etats-Unis, cela provient sans doute de la meilleure diffusion de sa connaissance. A titre d'exemple, signalons cinq cas rapportés en Afrique du Sud, deux en Inde, huit au Japon...

Toutes les races humaines peuvent être atteintes.

= Le début de la maladie apparaît la plupart du temps durant la première année de la vie. DILLAHA fixait, dans sa statistique, l'âge moyen d'apparition à 9 mois ; BIANCHI le situe à 4 mois et demi.

Très souvent, il semble y avoir un parallélisme entre le moment du sevrage et la date d'apparition des premiers symptômes. Ce fait a fait invoquer le sevrage dans la pathogénie de l'affection. Ceci pourrait s'expliquer (si l'on accepte comme cause de la maladie un trouble du métabolisme du tryptophane) par la plus grande richesse en cet acide aminé du lait de vache par rapport au lait humain (60 mg/litre contre 20 mg/litre).

Si la maladie a pu être rapportée à l'âge adulte, il s'agissait en général de formes incomplètes (notamment sans troubles digestifs), expliquant la longue survie sans traitement, mais surtout étant apparues très tôt dans la vie. Un des meilleurs exemples est l'observation française de VANBREMEERSCH, en 1966, qui rapporte le cas d'une femme dont le début de l'affection remontait à l'âge d'un an, la maladie évoluant d'une seule tenue mais sans troubles digestifs, jusqu'à l'âge de 36 ans, moment où elle commença le traitement au Dîrexiodé qui apporta une guérison complète.

= L'acrodermatitis enteropathica est rapportée avec la même fréquence dans les deux sexes. Ainsi, HEITE et ODY, sur 139 observations faisant état du sexe des malades, relèvent 69 cas chez le garçon et 70 chez la fille.

En France, sur les 6 cas antérieurement publiés, on note 5 garçons (GRUPPER, FONTAN, NEIMANN, DEGOS et BEYER) et 3 filles (SIMERAY, VANBREMEERSCH et BLEZ).

Le sexe des petits malades n'a aucune influence sur la date d'apparition des premiers symptômes, l'intensité des lésions ou l'efficacité thérapeutique.

= Un facteur héréditaire de transmission de la maladie (sur le mode mendélien récessif) est démontré dans le travail de REITE et ODY. Si le pourcentage normal, dans ces conditions, des petits malades doit être de 25 % et si les auteurs trouvent un pourcentage beaucoup plus important (41,4 %), cette discordance peut être expliquée par le nombre relativement élevé de couples ayant eu un enfant unique. Jamais les auteurs n'ont relevé l'affection chez les ascendants ou les descendants d'un malade.

Dans quelques observations, la consanguinité est rapportée : les parents des 3 malades de WENDE étaient cousins ; UGLAND et BLOOM ont chacun un cas dont les parents sont cousins issus de germains. En France, dans le cas de BEYER, les parents sont également cousins issus de germains. Ce rôle de la consanguinité dans la révélation de la maladie est normal, si l'on accepte l'acrodermatitis enteropathica comme une maladie héréditaire récessive.

EVOLUTION

Nous avons vu que le traitement spécifique de l'acrodermatitis enteropathica n'a été découvert, fortuitement, qu'en 1953 par SCHLOMOVITZ et publié quelque temps plus tard par DILLAHA, la thérapeutique par la diiodohydroxyquinoléine ayant apporté également dans son cas une guérison apparente.

Avant cette date, tous les traitements essayés furent peu à peu abandonnés, en raison de leur inefficacité ou même de l'aggravation constatés après leur administration (par exemple, les antibiotiques). Seules, quelques rémissions mal expliquées ont pu être rapportées.

En fait, la maladie évolue, chroniquement hachée d'améliorations cliniques spontanées, parfois de longue durée, le plus souvent suivies de récidives de plus en plus sévères. Les signes cliniques s'aggravent, la fièvre apparaît, l'enfant devient cachectique ; bien souvent, des surinfections, surtout pulmonaires, viennent hâter l'issue fatale. Ceci explique que la majorité des petits malades n'atteignent pas l'âge de 10 ans.

Par contre, il semble bien que les formes incomplètes de la maladie n'entraînent pas un pronostic aussi sombre et expliqueraient les survies signalées dans la littérature, à l'âge adulte. Rappelons, en France, le cas de VANBREMEERSCH (femme atteinte depuis l'âge d'un an d'une maladie de Danbolt et Closs sans syndrome diarrhéique, qui a évolué d'une seule tenue jusqu'à l'âge de 36 ans, complètement impotente, et que l'auteur guérit alors

complètement par le Direxiode).

Rapportons les rémissions durables et inexpliquées, observées après rougeole par PORTNOY, BAIRD et, en France, par GRUPPER.

Quant à l'observation d'EPSTEIN et VEDDER (femme atteinte de la maladie à 8 mois, guérie spontanément à la puberté, mais qui fit à chacune de ses 4 grossesses des récidives guérissant après l'accouchement), elle reste unique dans la littérature.

Par contre, depuis 1953, l'introduction des dérivés dihalogénés de l'hydroxyquinoléine entraîne très vite une modification radicale dans l'état des petits malades :

- le syndrome cutané disparaît en 2 à 3 semaines, parfois en quelques jours ;
- la diarrhée s'atténue ;
- l'enfant devient vivant, sociable, gai ; son retard staturo-pondéral décroît ;
- les cils, sourcils et cheveux repoussent.

HEITE, dans sa statistique de 1966, relève 7 décès malgré le traitement :

- dans 2 cas (DANBOLT et MARGILETH) : doses trop faibles ;
- dans l'observation de BELTRANI : intolérance aux dérivés halogénés, donc arrêt du traitement ;
- même chose pour le cas de SOLOMONS, en raison de manifestations allergiques (urticaire) ;
- enfin, pas de précisions pour les 3 autres cas.

En conclusion, nous pouvons dire que, dans la très grande majorité des cas, le pronostic a été radicalement transformé par l'utilisation des dérivés halogénés de l'hydroxyquinoléine, mais que, ainsi que nous le développerons plus loin, d'une part des échecs et d'autre part une tonicité peuvent survenir (notamment une atrophie optique).

P A T H O G É N I E

Ce chapitre n'en est encore qu'au stade des hypothèses. Nous étudierons celles qui furent d'abord émises, puis abandonnées, enfin celles qui, à l'heure actuelle, apparaissent comme les plus vraisemblables.

1- Les moniliases.

Peu après la définition de l'acrodermatitis enteropathica, de nombreux auteurs notèrent la positivité des cultures de peau, de muqueuses ou des selles pour le *Candida albicans* et, logiquement, pensèrent qu'il pouvait jouer un rôle dans la pathogénie de l'affection (ALMONACID, BOURLOND, HOMEZ, KAMINSKI, SCHULTZ). HOPKINS, en 1932, dans une étude des moniliases, précise qu'il injecta du *Candida albicans* et qu'il obtint des lésions cutanées qui rappellent celles de la maladie de Danbolt et Closs.

Mais cette hypothèse du rôle de la moniliasse dans la pathogénie doit être abandonnée, car :

- d'une part, elle est loin d'être retrouvée dans toutes les observations (Sa fréquence paraît être de l'ordre de 50 %) ;

- d'autre part, sa disparition sous l'effet des thérapeutiques (mycostatine, notamment) n'apporte aucune amélioration des signes cliniques de la maladie.

2- Les parasitoses associées.

Comme pour les gonilases, on les considère actuellement comme secondaires et n'ayant aucun rapport direct avec la pathogenie de l'affection.

Quant à lui, nous revoilà, nous revoilà, l'importance de l'équilibre microbien de la flore intestinale ; si celui-ci est rompu, des variations dans nombre de métabolismes, dont celui du tryptophane, peuvent apparaître, tout ceci étant dû à l'arsenal enzymatique à activité intense des bactéries du tube digestif.

3- Dysendocrinie.

Le cas de MAY, en 1917 (décrit sous le nom d'épidermolyse bulleuse, mais reconnu plus tard comme une acrodermatitis enteropathica), demeure rare, par la guérison quasi complète obtenue lors de la puberté. En 1961, COSTLIN et VEDDER rapportent un cas troublant : une femme de 26 ans, dont les premiers symptômes de la maladie étaient apparus à 8 mois, apparemment guérie à la puberté, mais qui rechutait systématiquement lors de ses grossesses (4 enfants sains). Mais le rôle d'une dysendocrinie ne peut être retenu, en raison, d'une part de la rareté des guérisons spontanées lors de la puberté (WELLS et WILKINSON en signalèrent une également), d'autre part de la relative amélioration constatée, mais vite suivie de rechute dans bien des cas.

4- Rôle du sevrage.

Ce sont les auteurs norvégiens DANBOLT et CLOSS qui attirèrent les premiers l'attention sur le parallélisme entre le moment du sevrage et l'apparition des premiers signes de la maladie.

ELTE, dans sa statistique portant sur 181 cas, a relevé 40 observations utilisables sur ce point (c'est-à-dire signalant à la fois l'âge du sevrage

et l'âge du début de la maladie). Par 12 fois, la maladie commence avant le sevrage, 14 fois au moment et 14 fois après lui. Ces chiffres, s'ils montrent un rapport certain, ne permettent pas néanmoins de tirer des conclusions sûres. Il existe, en effet, nombre de maladies du nourrisson qui apparaissent ou s'exacerbent lors de l'apport au nourrisson d'autre chose que du lait humain, lequel, rappelons-le, n'a qu'une action incomplète sur les divers symptômes de la maladie.

En fait, la découverte de l'action thérapeutique remarquable des dérivés halogénés de l'hydroxyquinoléine a mis de nouveau l'accent sur le tractus digestif en tant qu'élément causal vraisemblable de l'acrodermatitis enteropathica. D'une part, ces produits étaient utilisés depuis longtemps, en raison de leur action anti-parasitaire et antiseptique. D'autre part, on découvrit des lésions importantes du tube digestif à l'examen macroscopique post-mortem des viscères. Pour DABOLT, il y avait trois hypothèses à envisager pour expliquer l'efficacité de l'hydroxyquinoléine : soit une modification de la flore, soit une action sur la muqueuse permettant alors ses fonctions d'absorption normales, soit enfin une action sur un métabolite hypoténétique supposé important quant à son rôle au niveau de la peau et des glandes.

En fait, jusqu'en 1963, on ignorait qu'une part non négligeable des dérivés de l'hydroxyquinoléine était absorbée. Mais on ignorait également, jusqu'à cette année-là, les modifications des cellules de la muqueuse intestinale. Ces deux découvertes sont à l'origine de deux tentatives d'explication de la pathogénie de l'acrodermatitis enteropathica que nous allons développer.

= Nous avons décrit précédemment les lésions microscopiques et surtout ultra-microscopiques que MOYNAHAN, JOHNSON et MAC KINN décrivent au niveau de l'épithélium duodénal et jéjunal, lors de biopsies

sies effectuées chez deux de leurs malades, au moyen de la capsule de Crosby. Les auteurs anglais découvrirent, après examen histochimique du matériel prélevé, un déficit enzymatique en déshydrogénase succinique (enzyme intervenant dans le cycle de Krebs) et une preuve de la diminution en leucine amino-peptidase (enzyme protéolytique). Ces découvertes amenèrent les auteurs à suggérer l'hypothèse suivante : l'alimentation apporte une protéine qui se trouve, par suite des déficits signalés, incomplètement dégradée, dans la lumière intestinale, sous forme d'un tri- ou d'un tétra-peptide qui se révèle toxique et qui est responsable aussi bien des lésions cutané-muqueuses que des troubles digestifs. MOYNAHAN et ses collaborateurs, pensant que la diiodohydroxyquinoléine n'était pas absorbée, expliquaient son effet thérapeutique comme un phénomène de chélation avec l'éventuel tri- ou tétra-peptide, ce qui empêchait son absorption.

= Le Suédois HANSSON émit une hypothèse pathogénique sur la maladie de Danbolt et Closs tout à fait différente. S'appuyant sur les expériences de PALM en 1932, qui avait montré le premier que la diiodohydroxyquinoléine était en partie absorbée par les lapins, qu'elle soit donnée par voie orale ou par voie cutanée, et surtout sur les expériences faites en 1953 par HASKINS et LUTTERMOSER qui avaient montré que 12 à 15 % des drogues (uniquement conjuguées) étaient retrouvées dans l'urine des lapins après une dose de 200 mg/kg, OLLE HANSSON procéda à des analyses d'urine chez un de ses malades. Sa méthode d'analyse différait seulement de celle utilisée par HASKINS et LUTTERMOSER dix années auparavant, par l'utilisation de bêta-glucuronidase pour l'hydrolyse. Ses résultats montrèrent qu'au moins 3 à 5 % du produit était retrouvé dans les urines après son administration par voie orale. S'appuyant sur le fait que, dès 1942, DANBOLT et CLOSS avaient noté une indicanurie excessive, s'élevant parallèlement aux poussées d'aggravation de la maladie, et que ces auteurs, après administration à leur malade de 2.500 mg de L. tryptophane, avaient constaté le len-

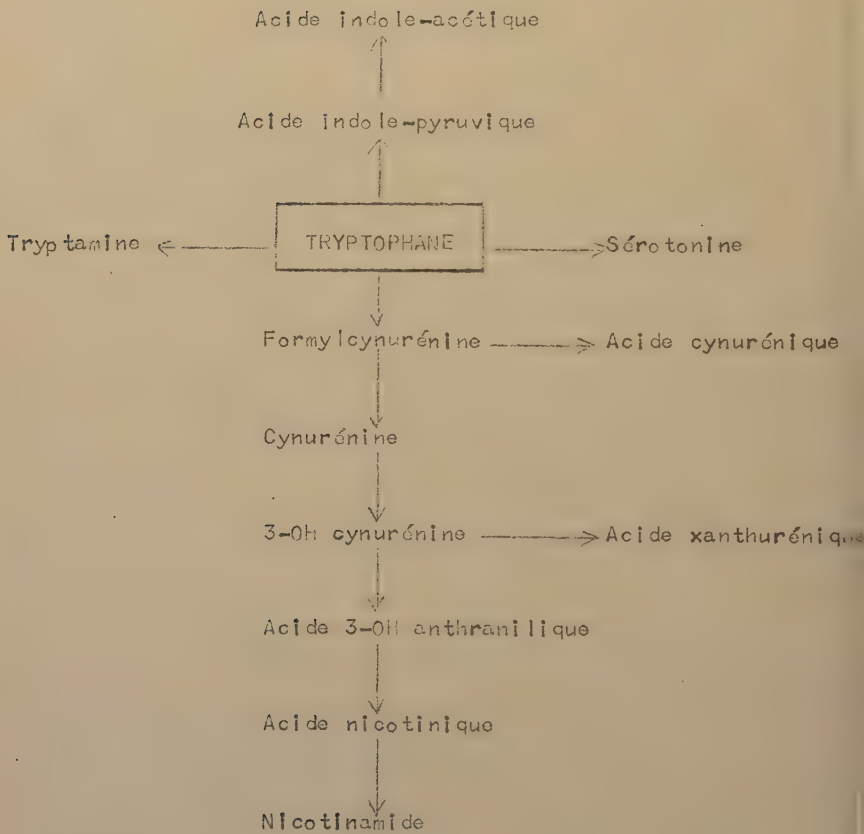
demain une aggravation de ses lésions cutanéomuqueuses, HANSSON proposa l'hypothèse suivante : la maladie de Danbolt et Closs est due à une altération dans le métabolisme normal du tryptophane. Le tableau ci-après schématise les quatre voies cataboliques possibles que peut emprunter le tryptophane. Son devenir essentiel (80 à 90 % de son catabolisme) a pour terme final l'acide nicotinique (précurseur direct de la vitamine PP).

OLLE HANSSON suggère qu'il y a une déviation vers la voie quinolinique et que l'erreur enzymatique aboutit à la production d'un métabolite qui aurait des effets toxiques sur l'épithélium cutané et intestinal. La configuration chimique de ce métabolite serait comparable à celle des halogènes substitués 8 OH quinoléine qui agiraient en empêchant l'effet toxique par "concurrence", ou éviteraient la production du métabolite en bloquant l'enzyme. L'auteur ajoutait qu'une démonstration clinique de cette hypothèse pourrait être faite si une rechute apparaissait chez un malade apparemment guéri, mais par la dose minimum efficace requise, à qui on ferait absorber une forte dose de tryptophane. L'expérience fut tentée par l'auteur lui-même, mais son malade prenait alors une dose bien supérieure à la dose minimum, et HANSSON n'observa ni signe de rechute ni accroissement de l'excrétion d'acide xanthurénique dans les urines.

Pour terminer sa remarquable publication, HANSSON expliquait la fréquente apparition des premiers signes de l'acrodermatitis enteropathica lors du sevrage par un apport accru en tryptophane : le lait de femme contient, en effet, 20 mg de cet acide aminé hétérocyclique par 100 ml, tandis que le lait de vache en contient 60 et que les céréales en sont riches.

Signalons qu'en France, BEYER, pour vérifier cette hypothèse, pratiqua chez son malade trois épreuves de charge en tryptophane (5 g). Par deux fois, il remarqua une nette accentuation des lésions

METABOLISME DU TRYPTOPHANE



cutanées, associée à une élévation de l'indican urinaire. Il conclut que ces résultats permettent de penser que l'épreuve de charge en tryptophane est mal tolérée chez son malade, mais qu'ils ne fournissent pas de preuves biologiques d'un trouble métabolique autre que l'élévation de l'indicanurie qui est peu spécifique et qui se voit dans divers troubles digestifs du nourrisson.

= En 1969, les auteurs polonais RUBAK, HALIKOWSKI, KOSTECKA, MAKOWSKA et PASYKOWA, reprenant une comparaison faite par HANSEN et WIESE entre l'image clinique de l'acrodermatitis enteropathica et celle rencontrée dans le déficit d'acide linoléique, ont essayé de faire suivre un régime riche en acides gras non saturés chez leur petit malade. Ils obtinrent en trois semaines une amélioration très nette et, après un an de traitement, une rémission pratiquement complète (seule persistait une légère photophobie causée par les restes des dépôts graisseux dans les glandes de Meibomius de la conjonctive. Les autres supposent alors qu'il existe un défaut d'un des enzymes cellulaires facilitant le transport des acides gras dans l'intestin. Ils concluent qu'il est possible que plusieurs facteurs soient intéressés dans la pathogénie de la maladie de Danbolt et Closs, ce qui expliquerait qu'il existe probablement plusieurs systèmes de traitement. L'association de la diiodohydroxyquinoléine au régime enrichi en acides gras non saturés pourrait être un traitement beaucoup plus convenable que le Direxiodé lui-même. Dans les cas résistant à ce dernier, ou bien sensibles à son action toxique, l'emploi des acides gras non saturés serait alors le traitement de choix.

TRAITEMENT DE L'ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA

Bien que l'étiopathogénie de l'acrodermatitis enteropathica n'en soit encore qu'au stade des hypothèses, ceci n'empêche pas que nous disposions, depuis 1953, d'une thérapeutique particulièrement efficace et qui contribue à renforcer l'originalité de la maladie. Le 6 Juin 1953, en effet, les auteurs américains C.D. DILLHA, A.L. LOHMEYER et J.R. ARVIN (de Chicago) publient un article dans le Journal de l'Association de Médecine américaine, faisant état d'un cas traité avec un succès complet par la dihydroxyquinoléine. Ce traitement avait été instauré sur les conseils de E.H. SCHLESINGER qui, quelque temps auparavant, voulant traiter une leucémie chez un de ses petits malades atteint d'acrodermatitis enteropathica (dont le diagnostic porté était celui d'une monilémie généralisée), avait employé la dihydroxyquinoléine, et avait eu la surprise de constater une disparition totale des lésions cutanées et digestives.

Avant d'étudier les analogues de l'hydroxyquinoléine, nous passerons en revue les divers traitements utilisés avant 1953.

1- Les antiseptiques cutanés.

Le violet de gentiane, le colorant de Castelloni, diverses préparations dérivées du goudron, etc., ne purent apporter parfois que quelques rémissions de très courte durée.

2- Le bismuth, l'arsenic, le thymol.

BAIRD, en 1949, rapporte un excellent résultat obtenu avec le thymol sur les lésions cutanées de son petit malade. PIPER obtint une amélioration importante et durable des lésions cutanées en utilisant des préparations à base d'arsenic.

3- Les antibiotiques, les sulfamides.

Ils furent utilisés très souvent dans l'acrodermatitis enteropathica, mais pratiquement tous les auteurs ont remarqué leur inefficacité, voire même l'aggravation de la maladie consécutive à leur emploi. Seuls, BELTRANI, avec la néomycine, et THYRESSON et SKOGH, avec la tétracycline, rapportent des améliorations. Néanmoins, les antibiotiques et les sulfamides demeurent largement utilisés pour traiter avec succès les surinfections cutanées ou pulmonaires.

4- Les antifongiques.

Le Candida albicans, souvent retrouvé dans les lésions cutanées ou lors de l'examen des selles, entraîna le recours fréquent aux antifongiques. Sa disparition n'avait aucune influence sur les divers signes cliniques de l'acrodermatitis.

5- Le lait de femme.

Un grand nombre de cas publiés faisant état de l'apparition des premiers signes de la maladie au moment du sevrage ou lors d'une alimentation mixte, des auteurs, notamment BRANDT, DANBOLT, SCHULZE et HAXTHAUSEN, utilisèrent le lait de femme. Il est incontestable que, dans la majeure partie des tentatives faites avec le lait de femme, une atténuation des divers symptômes est survenue, mais souvent elle était accompagnée d'une hypotrophie rendant difficile la poursuite de ce traitement, ainsi que nous l'avons nous-même constaté.

6- Les vitamines et les extraits pancréatiques.

Les vitamines, notamment A, B, PP, ont été utilisées depuis longtemps par différents auteurs (BRANDT, DILLAHA, THYRESSON). En dehors d'une amélioration de très courte durée, elles se sont révélées aussi inefficaces que les thérapeutiques précédentes, et furent donc vite abandonnées. Il en est de même pour les extraits pancréatiques essayés par HARE et UGLAND, ce qui contribue à confirmer la sécrétion normale du suc pancréatique dans l'acrodermatitis enteropathica.

7- Les extraits thyroïdiens et la parathormone.

Ils auraient eu des effets transitoires. NEIMANN rappelle, à ce sujet, la fragilité des hypoparathyroïdiens aux mycoses.

8- Les hormones corticoïdes.

Elles ont été très généralement utilisées et leur effet suspensif partiel a donné lieu souvent à de grandes espérances. Signalons, par exemple, le résultat obtenu en France dans le cas de GRUPPER. Alors que le diagnostic porté était celui d'épidermolyse bulleuse, l'enfant fut soumis à un traitement cortisonique pendant un mois. S'il n'y eut pas d'amélioration des lésions cutanées et intestinales, l'enfant, très hypotrophique, prit 2 cm durant cette période. De même, alors que son alopecie était totale, un fin duvet se mit à pousser. Par contre, il semble qu'à l'arrêt de la corticothérapie les différents symptômes s'accroissent.

9- Les régimes.

Le régime sans gluten de la sprue a été essayé. Il semble devoir être conseillé dans les troubles digestifs graves.

VEDDER administra un régime sans hydrates de

carbone à son petit malade. Il obtint ainsi une rémission de dix-huit mois.

10- Les gammaglobulines - Les transfusions.

Les gammaglobulines ont l'avantage de juguler les poussées infectieuses. Signalons l'arrêt de l'aggravation du petit malade de BEYER par l'injection de gammaglobulines d'origine plasmatique à la suite de l'arrêt du traitement par le Direxioide, suivie d'une amélioration de la dermatose et de l'état général.

On sait que l'acrodermatitis enteropathica s'accompagne d'une anémie. Celle-ci peut être traitée par des transfusions qui n'ont aucune influence sur les autres symptômes. Signalons, à ce propos, la rémission de plus de 5 ans obtenue chez un enfant après transfusion de sang maternel (WITTELS).

11- Les dérivés dihalogénés de l'hydroxyquinoléine.

Si l'application thérapeutique des di-halogénures d'hydroxyquinoléine à l'acrodermatitis enteropathica ne date que de 1953, ces composés, par contre, sont connus et utilisés depuis un demi-siècle pour leur action antiseptique intestinale et amoebicide.

Insolubles dans l'eau ou très peu solubles, leur spectre d'action touche les germes surtout Gram +, et ont également une action antifongique minime. Ils ont également été utilisés comme vermifuge (vers ronds). Leur action antiprotozoaire les a fait utiliser largement, notamment contre l'Entamoeba.

Passons-les en revue :

A- La diiodohydroxyquinoléine.

- Appellation chimique : 5, 7, diiodo 8 OH quinoléine.

- Formule développée :



- Commercialisée en France sous le nom de "Direxiodé". (*)

- Dans les pays anglo-saxons et scandinaves en Allemagne et aux Etats-Unis : Diodoquin ou Enterosept.

- Sa forte teneur en iode (plus de 60 %) le fait utiliser essentiellement comme amœbicide.

- Son élimination se fait presque exclusivement dans les selles. Une petite quantité est néanmoins retrouvée dans les urines.

- Elle se présente sous forme de comprimés buccaux dosés à 210 mg.

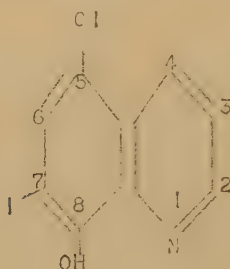
- Ses accidents d'intolérance sont rares. Néanmoins, des réactions de type allergique ont été rapportées.

B- La iodo-chlorohydroxyquinoléine.

- Appellation chimique : 5 chloro, 7 iodo 8 OH quinoléine.

(*) Laboratoires DELALANDE.

- Formule développée :



- Commercialisée en France sous le nom de "Entérovioforme" (*).

- Dans les autres pays : Vioform.

- Elle est surtout utilisée comme antiseptique intestinal.

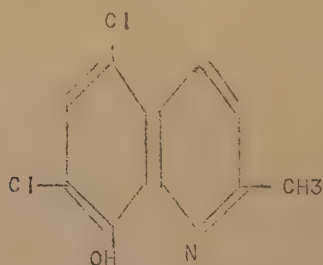
- Son élimination se fait également surtout par les selles, un peu dans les urines.

- Elle est pratiquement atoxique.

C- La dichloro-méthyl-hydroxyquinoléine.

- Appellation chimique : 5, 7, Dichloro-2-méthyl-8-OH-quinoléine.

- Formule développée :



(*) Laboratoires CIBA.

- Commercialisée en France sous le nom de "Stérosan" (*).

- C'est également sous ce nom ou celui de "Siostéran" qu'elle est commercialisée dans les pays étrangers.

- Elle est plus particulièrement utilisée comme antimycosique (*Candida albicans*) et pour son action antibactérienne (*Staphylocoque*).

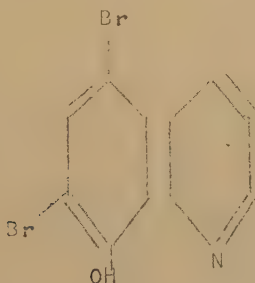
- On l'utilise surtout en dragées (dosées à 100 mg).

- Elle est pratiquement atoxique.

D- La dibromo-hydroxyquinoléine.

- Appellation chimique : 5, 7. Dibromo-8-OH-quinoléine.

- Formule développée :



- Commercialisée en France sous le nom de "Colipar" (**), "Intestopan" (***).

- Plus connue sous le nom de Fénilor dans les pays scandinaves.

(*) Laboratoires GELGY.

(**) Laboratoires UCEPHA.

(***) Laboratoires SANDOZ.

- Sa forte teneur en brome la fait surtout utiliser comme antiparasitaire et comme antibactérienne.

- On l'utilise soit sous forme de comprimés buccaux (dosés à 250 mg), soit sous forme de lavement.

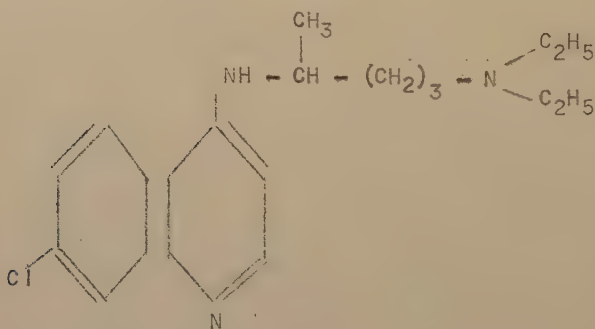
- Aux posologies habituelles, elle ne donne pas d'accident, mais des accidents bromés sont signalés si elle est utilisée à forte dose.

En dehors des di-halogénures d'hydroxyquinoléine, BLOOM signala, le premier, un cas de guérison clinique par le diphosphate de chloroquine, bientôt suivi par d'autres dans la littérature. Etudions, suivant le même plan, ce corps :

= Le diphosphate de chloroquine.

- Appellation chimique : (di-éthyl-amino-4'-méthyl-1'-butyl) amino-4-chloro-7-quinoléine.

- Formule développée :



- Commercialisé en France sous le nom de "Nivaquine" (*).

(*) Laboratoires SPECIA.

- Son utilisation thérapeutique essentielle provient de sa puissante action schizonticide et le fait utiliser, par conséquent, dans le traitement prophylactique du paludisme.

- Il est absorbé par le tube digestif ; il se fixe dans les tissus (foie, rate notamment) ; son élimination est lente.

- Aux doses habituelles, il est peu toxique, pouvant parfois donner des troubles mineurs à type de nausées, d'algies épigastriques ou de céphalées.

Par contre, à dose élevée ou après administration prolongée, son action sur l'appareil oculaire (dépôts cornéens et surtout rétinopathie) oblige à une surveillance fréquente.

L'énoncé de ces composés et leur excellente efficacité individuelle dans le traitement de la maladie de Danbolt et Closs permettent de penser que la partie essentielle est le noyau commun à tous ces dérivés : l'oxyquinoléine. Ceci est confirmé par le fait que l'on peut passer le malade d'un produit à un autre, voire même associer deux produits afin d'éviter les éventuelles réactions secondaires qui peuvent apparaître après de fortes doses, tout cela sans réapparition des symptômes cliniques.

De nombreux auteurs, notamment GRUPPER, ont insisté sur la notion de seuil thérapeutique efficace. De fait, la guérison apparente ne se manifeste qu'à partir d'une certaine dose, très variable d'un individu à un autre et indépendante de l'âge : c'est ainsi qu'une petite malade de vingt-trois mois de HANSSON et celle de LINDSTROM âgée de trente ans étaient traitées toutes les deux par 2 g quotidiens de diiodohydroxyquinoléine. Ce n'est que par tâtonnements successifs, avec diminution ou augmentation des doses espacées (en raison du temps de latence nécessaire), que l'on arrive à déterminer la dose minimum efficace individuelle.

Si la drogue est alors prise régulièrement et

indéfiniment, la guérison apparente survient le plus souvent. HEITE, dans sa statistique, a recensé 92 observations précisant le résultat : 64 sont bons ou très bons, 18 incomplets et 10 nuls (mais 6 de ces derniers semblent dus à une dose insuffisante) ; deux cas sont des échecs certains : ceux de VAN DOOREN et de WEAKLEY. La dose moyenne relevée par HEITE est de 4 comprimés quotidiens de diiodohydroxyquinoléine.

En dehors de quelques très rares cas où l'arrêt du médicament fut suivi de rémissions très longues (DILLAHA, PIPER), une rechute apparaît en général en quelques jours ou quelques semaines, révélant bien le trouble enzymatique permanent et le caractère uniquement suspensif du traitement.

De nombreux accidents d'intolérance ont été rapportés, par exemple sous forme de réactions cutanées diverses ou de diarrhée (obligeant ainsi BELTRANI à cesser le traitement dans son cas, de même que SAMSOE JENSEN). SOLOMONS rapporte un accident brutal avec urticaire généralisée et oedème de Quincke, suivi du décès de son malade.

Les dérivés iodés, après utilisation prolongée ou à forte dose, peuvent apporter des complications dues à l'augmentation de l'iode protéique sérique, ce qui confirme bien le passage du produit à travers la barrière intestinale. ATTAL a démontré la fixation de cet iode au niveau de la glande thyroïde ; DANBOLT et HANSSON ont constaté la survenue d'un goitre.

Les dérivés chlorés peuvent également donner des accidents obligeant à arrêter leur prescription (LODIN).

C'est en 1959 que HOBBS, SORSBY et FREEDMAN décrivent les premiers accidents graves qui se multiplient dans la littérature depuis. Les Suédois BERGGREN et HANSSON signalent, en 1966, un nouveau cas d'atrophie optique chez un enfant atteint d'acrodermatitis enteropathica et traité par de fortes

doses (2.000 mg/j. d'abord, puis 1.200 mg/j. durant 11 mois) de Direxiode. Son fond d'oeil avant le traitement était normal, mais ensuite on nota un nystagmus, une diminution de l'acuité et une atrophie optique. Peu après, des auteurs américains, ETHERIDGE et STEWART, rapportent des constatations analogues avec le même produit. En 1968, les Suédois STRANDVIK et ZETTERSTRÖM signalent une atrophie optique associée à des signes neurologiques divers, après iodochloro-hydroxyquinoléine et dibromohydroxyquinoléine. Cette même année, BERGGREN et HANSSON démontrent que les dérivés halogénés ne se retrouvent pas de la même façon dans les urines (4,5 % pour la diiodohydroxyquinoléine ; 10,2 % pour la dibromohydroxyquinoléine ; 12,6 % pour la chloro-iodo-hydroxyquinoléine). Ceci explique peut-être l'effet différent des produits utilisés sur les divers symptômes de la maladie, en raison de leur plus ou moins grande proportion franchissant la lumière intestinale.

RAPPEL DES CAS FRANÇAIS

Il existe actuellement, à notre connaissance, 8 cas certains d'acrodermatitis enteropathica en France, en dehors des deux observations qui suivent. Nous pensons qu'il peut être utile de faire un bref rappel de chacun d'entre eux.

1er cas, présenté par Ch. GRUPPER, C. ATTAL et J. METAIS, lors de la séance du 8 Novembre 1956 de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie (Paris).

- Garçon ; début à l'âge de 6 mois (sevrage) ; forme complète.
- Pas de Candida albicans ni de Lamblia, mais Trichocéphales dans les selles.
- Traitement par Direxiode avec d'excellents résultats.

2ème cas, présenté par A. SIMERAY et J. ARDISSON, lors de la séance du 22 Février 1962 de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie (Lyon).

- Fille ; début à 5 mois $\frac{1}{2}$, diarrhée peu marquée (deux selles par jour).
- Candida albicans au niveau du périonyxis.
- Traitement par Direxiode ; guérison apparente et complète.

3ème cas, présenté par FONTAN, SOURREIL, BATTIN, FRUCHARD, SANDLER, Melle IZQUIERDO, lors de la séance du 11 Décembre 1962 de la Société Française de Pédiatrie (Bordeaux).

- Garçon ; symptomatologie classique sur le plan cutané-muqueux, discrète sur le plan intestinal et assez accusée sur le plan psychique.

- Présence de *Lamblia* et de *Candida albicans* dans les selles.

- Résultat thérapeutique parfait après Direxiode à doses élevées.

4ème cas, publié par N. NEIMANN, M. PIERSON, M. MANCAUX et P. VERT, dans la Semaine des Hôpitaux (Annales de Pédiatrie), 39, 13-18, du 2 Janvier 1963.

- Garçon ; début à 8 mois $\frac{1}{2}$; lésions cutanées typiques, mais pas de diarrhée.

- *Candida albicans* dans les selles.

- Pas d'atteinte muqueuse ni d'alopécie.

- Examen histologique : épiderme hyperorthokératosique, acanthosique et papillomateux avec exosérose notable.

- Traitement par Direxiode (dose modérée), avec rémission rapide et efficace.

- A souligner : pas d'incidence du sevrage (2 mois) ; caractère hypertrophique des lésions cutanées avec allure chéloïdienne des cicatrices.

5ème cas, présenté par R. DEGOS, O. DELZANT et R. TOURAINE, lors de la séance du 12 Décembre 1963 de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie (Paris).

- Garçon ; début à 4 ans ; lésions cutanées prédominant au visage avec bulles aux extrémités ; stomatite très marquée, cheveux rares. Pas de signes digestifs.

- Pas de *Candida albicans* dans les selles, absorption intestinale normale.

- Examen histologique : bulles intra-épidermiques ou décollement sous-épidermique ; épiderme partiellement nécrosé servant de plafond et infiltrat inflammatoire (lymphocytes, histiocytes) formant le plancher de ces cavités.

- Traitement par Direxiode : guérison complète.

6ème cas, présenté par F. VANBREMEERSCH, lors de la séance du 25 Juin 1966 de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie (Nantes).

- Fille ; début à un an ; lésions cutanées typiques avec absence totale de cheveux, sourcils, cils et poils corporels, absence d'ongles, aucun signe digestif.

- Malade vue seulement à l'âge de 36 ans, la maladie ayant évolué d'une seule tenue, avec rémission spontanée pendant un an à l'âge de 7 ans. Leucoplasie linguale.

- Candida albicans retrouvé dans les lésions cutanées.

- Guérison complète par Direxiode.

7ème cas, publié par P. BEYER, A. WASSMER, M. PETER et M.L. MALFROY, dans Pédiatrie de Lyon (21, 677-686, Septembre 1966).

- Garçon ; début à un mois ; lésions cutanées habituelles avec dystrophie des ongles et cuir chevelu glabre, retard psycho-moteur, selles normales avec cependant quelques épisodes de diarrhée.

- Muguet buccal.

- Examen histologique : derme papillaire oedémateux, cellules basales vacuolisées ; corps muqueux à peu près conservé ; bulles riches en fibrine et pauvre en lymphocytes ; épaisse couche de parakératose humide ; oedème du stratum lucidum et couverture mince du stratum corneum.

- A signaler : absence complète des bêta-A et des bêta-2M-globulines et présence de traces seulement de gammaglobulines.

- Très bon résultat, mais incomplet, par Direxiode, obligeant à recourir à des doses élevées.

Injectons de gammaglobulines sans retentissement sur la dermatose.

8ème cas, publié par F. BLEZ, Mme A. PECCOUD-CELLIERE, J. THOME et R. BIANCHI, dans Lyon Médical, 39, 774-777, 2-XI-1969.

- Fille; début à 2 mois ; forme complète (la

diarrhée ayant précédé les lésions cutanées).

- Candida albicans retrouvé dans les selles.
- Examen histologique : lésions bulleuses reposant sur un infiltrat dermique compact et bigarré ; l'épiderme présente des plages de prénécrose.
- Dioxide à doses modérées, ayant entraîné une amélioration rapide et spectaculaire.

= Nous n'avons pas retenu le cas présenté, lors de la Réunion de Toulouse du 26 Mars 1966 de la Société Française de Dermatologie, par J. DUVERNE, H. KOLLE et Y. GOGUE, que les auteurs eux-mêmes hésitent à faire entrer dans le cadre de la maladie de Danbolt et Closs ; en effet, si les lésions sont à rapprocher de celles rencontrées dans l'acrodermatitis enteropathica, d'une part l'absence de lésions des extrémités et d'atteinte des phanères, et d'autre part la réponse thérapeutique très relative rendent le diagnostic difficile.

OBSERVATION - N° 1

concernant l'enfant B... Valérie

Valérie est née le 2 Septembre 1967, à terme. P.N. : 3.200 g. Cri immédiat. Parents bien portants, cousins germains, traités 3 ans auparavant pour syphilis. Une sœur aînée bien portante.

A l'âge d'un mois, coïncidant avec le sevrage, vomissements et apparition sur les joues de petites papules rouges confluant en quelques jours en plaques. Traitement par hydrocortisone. Les vomissements disparaissent peu à peu, mais l'éruption persiste. Essai des colorants : amélioration sensible.

Fin Octobre 1967 : des gingivorragies apparaissent, avec hypersialorrhée. Changement de lait.

Début Novembre, les lésions s'étendent autour de la bouche, des narines, aux faces latérales du cou, au siège, sous forme de plaques érythémateuses suintantes. Les divers traitements institués (antibiotiques, permanganate...) n'apportent pas d'amélioration.

Devant l'apparition de lésions dans le cuir chevelu et d'hémorragies buccales empêchant l'alimentation, les parents présentent l'enfant à la consultation du Professeur LAFOURCADE ; l'hospitalisation est décidée.

A l'entrée : poids : 4.500 g ; âge : 2 1/2 mois ; taille : 59 cm ; développement normal. Pas de fièvre.

Examen : Sur le visage : placards rouge intense avec croûtes sèches sur les joues. Suintement séro-sanglant péri-buccal, plus marqué aux commissures labiales. Hypersialorrhée abondante. Erosions au pourtour narinaire et des commissures palpébrales. Le nez et le front sont respectés. Les lésions siègent également sur les faces latérales du cou et derrière les oreilles, ainsi qu'au cuir chevelu. Le siège est à peine irrité (pas d'érythème fessier ni d'intertrigo). Le tronc est respecté. A signaler également de discrètes lésions de périonyxis. Abdomen souple et indolore, sans hépato ni splénomégalie (discrète hernie ombilicale). Cœur et poumons : normaux. Examen neurologique : persistance d'un grasping, Moro disparu sauf le premier temps, pas de marche automatique ; tonus normal.

Développement psychique normal. Tympan normaux. 3 à 4 selles par jour, un peu molles. Mange mal, du fait sans doute des lésions buccales.

L'aspect général est celui d'un impétigo.

Dans les premiers jours d'hospitalisation, les signes cutanés et digestifs s'aggravent. Les premiers examens complémentaires montrent : NFS : G.R. 4.700.000 avec 90 % d'hémoglobine ; V.C. 0,95 ; G.B. 9.600 ; Poly N. 72 % ; Eosino. 5 % ; Lympho. 15 % ; Mono. 8 %.

Culot urinaire : quelques cellules épithéliales, rares hématies, très rares polynucléaires, aucun germe.

B.W. : négatif.

Coproculture : négative.

Staphylocoque pathogène retrouvé dans les lésions cutanées et dans un prélèvement de gorge. Un traitement par Bristopen et Mycostatine apporte une très nette amélioration de la bouche et du pourtour narinaire, mais de nouveaux éléments apparaissent sur la partie postérieure du cuir chevelu. Les selles sont normales. L'état général est plus satisfaisant.

Calcémie : 98 mg/l.

Ionogramme : hématokrite 38 % ; Na 137 mEq ;
K 5,1 mEq ; Cl 104 mEq ; RA 36 vol. % ; Urée 0,20 g/l.

Début Décembre, les lésions du visage sont en voie de guérison, sauf derrière l'oreille gauche. Un suintement apparaît à la base de l'ongle du pouce droit. Température normale. Du *Pseudomonas aeruginosa* est trouvé au niveau d'un doigt et du pyocyanique dans le cuir chevelu. Le 5 Décembre : poids 4.300 g ; pas de diarrhée, pas de déshydratation, mais lésions péribuccales aggravées. Une grosse vésicule à liquide trouble apparaît sur le dos de la main gauche. Du *Pseudomonas* est retrouvé dans un écoulement purulent de l'oreille gauche. Traitement : Mycostatine, Totapen.

Le lendemain, apparition de bulles, contenant du staphylocoque blanc non pathogène, sur le petit orteil du pied gauche et sur le talon gauche. Des selles diarrhéiques justifient la prescription de lait de mère, de soupe de carottes et de colimycine.

Le 16 Décembre : 4.800 g ; 65,5 cm ; peau en amélioration, mais lésions de plusieurs doigts.

Le 22 Décembre : le Dr. BEUVE-MERY, consulté, évoque trois diagnostics : moniliase, dermatite microbienne ou acrodermatite entéropathique.

Ca : 98 mg/l ; Ph : 59 mg/l ; phosphatases : 4 unités.

Test à la sueur : Poids de sueur : 118 mg ; teneur en chlore : 35 mEq.

Electrophorèse des protides : Protides totaux : 56 g/l ; Alb. : 62 %, 6 %, 16 %, 10 %, 6 %.

Le 2 Janvier 1968, un début de chute des cheveux, qui s'accroît les jours suivants, plaide en faveur du diagnostic d'acrodermatitis enteropathica.

La recherche de l'activité trypsique dans les selles montre une première fois une attaque de la gélatine jusqu'à la dilution au 1/20^{me} et jusqu'au

1/40me quelques jours plus tard.

Coproculture : bacille Gram - 100 %. Poids des selles (sur une moyenne de 3 jours) : 40 g/24 h. ; stéatorrhée : 0,88 g %, soit 0,35 g/24 h.

Le 5 Janvier : début du traitement par 1 comp./jour de diiodohydroxyquinoléine (Direxiode).

Le 10 Janvier : régression considérable des lésions : les joues sont presque saines ; les ongles cicatrisent ; l'hypersialorrhée a disparu ; de nouveaux éléments apparus depuis peu sur le front ont disparu, mais la chute des cheveux s'accroît : l'enfant n'a plus ni sourcils ni cils le 13 Janvier.

Hyperglycémie provoquée : glycémie témoin 0,92 g/l ; ingestion de 15 g de glucose ; 30 mn après : 2,15 g/l, puis vomissements.

Protéides : 55 g/l ; lipides totaux : 3,85 g/l ; cholestérol total : 1,35 g/l ; Burstein : 29.

E.E.G. : normal en fonction de l'âge.

Coproculture : pas de colibacille, pas de parasites.

Chromatographie des acides aminés urinaires : surface corporelle : 0,28 m² ; volume des urines de 24 h. : 125 ml ; azote total : 5,20 g/l ; azote aminé : 9,5 mg.% ; rapport : 1,80. Acides aminés identifiés : acide glutamique, sérine, glycine, alanine, acide bêta-amino-isobutyrique, lysine, histidine. L'acido-aminoacidurie est normale.

Le 17 Janvier, cicatrisation cutanée et muqueuse presque complète. Le seul traitement est 1 comprimé de Direxiode et 5 gouttes de Stérogyl par jour. Régime normal.

Lipidogramme : Bêta + Fractions alpha = 1,3.

Nouvelle électrophorèse des protéines sanguines : semblable à la précédente.

Le 25 Janvier : 5.020 g ; 61 cm. A la troi-

sième semaine du traitement, l'état cutané semble s'aggraver. Des vomissements apparaissent. On reprend le coupage du lait par la carotte et on augmente la dose de Direxiode à 2 comprimés quotidiens.

Une perte brutale de 300 g, le 3 Février, permet de déceler un colibacille agglutinable (111 B4).
Traitement par Colimycine.

L'état de la peau s'améliore jusqu'au 11 Février, mais une nouvelle aggravation oblige à augmenter le Direxiode à 3 comprimés quotidiens le 13 Février.

Le 20 Février, une otite bilatérale à *Pseudomonas aeruginosa* est traitée par Colimycine I.M.. L'état de la peau demeure mauvais ; l'enfant est anorexique, grognon, moins souriante. Une nouvelle poussée cutanée, plus sévère que les précédentes, se déclare fin Février. Prélèvement nasal : staphylocoque pathogène et prélèvement cutané : streptocoque fecalis.

Le Dr. GRUPPER, consulté, confirme le diagnostic d'acrodermatitis enteropathica.

Début Mars :

- Test à la candidine : négatif à 1/10.000.

- N.F.S. : GR 3.200.000 ; hémoglobine 64 % ;

V.G. 1 ; G.B. : 20.000 ; Poly N. 67 % ; Eosino 1 % ; Lymphocytes 10 % ; Monocytes 22 %.

- Coproculture : bacille Gram - ; absence de colibacille pathogène.

- Ionogramme sanguin : Hématocrite 29 % ;

Na 139 mEq ; Cl 104 mEq ; K 4,25 mEq/l ; R.A. 47 vol. % ; Urée 0,20 g/l ; pH 7,43 ; Protides 52 g/l.

- Immuno-électrophorèse : hyper-alpha-2 M,

hyperhaptoglobulinémie légère, bêta-2 A type nourrisson faible, hyper-bêta-2 M importante pour l'âge, hypo-gammaglobulinémie modérée (Laboratoire de Chimie du Professeur LAPLANE).

Le nombre des comprimés quotidiens de Dire-

xiode est progressivement, mais rapidement augmenté, pour atteindre 9 comprimés le 9 Mars. Taille : 62 cm ; poids : 4.200 g. Les lésions péri-buccales persistent, mais guérissent au niveau du siège. Transit intestinal normal.

Hyperglycémie provoquée au glucose I.V. : Micro-glycémie 0,50 g/l ; Glucose I.V. 2,25 mg ; 2 mn. après : 2,10 g/l ; 15 mn. après : 1,60 g/l ; 30 mn. après : 1,10 g/l ; 45 mn. après : 0,80 g/l ; 60 mn. après : 0,65 g/l ; 90 mn. après l'injection : 0,55 g/l.

L'état de l'enfant demeure inchangé.

Test au xylose :

Premier prélèvement : 11 % d'élimination urinaire ; Deuxième prélèvement : 9 % d'élimination urinaire.

Une surinfection des lésions apparaît à la fin de Mars, avec un écoulement purulent bilatéral des oreilles dans lequel on retrouve des bacilles Gram -. Calciurie : 8 mg/24 h. ; Phosphaturie : 18 mg/24 h. ; Créatinine urinaire : 0,25 g/l.

L'enfant est soumis à un régime mixte (bouillies, légumes à l'eau et lait de mère). Les signes cutanés, dans l'ensemble peu importants, sont limités au pourtour de la bouche et au siège ; les lésions des extrémités sont guéries ; les cheveux demeurent rares ; les cils et les sourcils sont absents ; l'aspect et le volume des selles s'améliorent, mais des crises diarrhéiques surviennent à plusieurs reprises ; l'état général reste médiocre ; l'enfant est triste, anorexique.

Le 2 Avril : 7 mois ; taille 62 cm ; poids 4.650 g.

Calcémie : 100 mg/l.

Hyperglycémie au glucose (dosage au glucose-oxydase) : après $\frac{1}{2}$ h. : 0,85 g/l ; après 1 h. : 1,50 g/l ; après 2 h. : 1,10 g/l ; après 3 h. : 0,85 g/l. La glycosurie est restée négative pendant

l'épreuve.

Test au xylose : élimination pendant les 5 premières heures de 13 % de la quantité absorbée ; les 4 heures suivantes : 6 %.

Dosage des porphyrines urinaires : Coproporphyrine : 20 μ g/l ; Porphobilinogène : négatif ; Uroporphyrine : négatif.

Chromatographie des acides aminés urinaires : normale.

Electrophorèse de l'hémoglobine : Hb A1 : normale ; trace minime d'Hb F ; Hb A2 : normale.

Un régime avec une quantité constante de lipides (moyenne : 14 g/jour) permet de faire, dans de bonnes conditions, une recherche de stéatorrhées. Sur 9 examens, la moyenne est : Poids des selles/24 h. : 50 g ; teneur en eau : 86 % ; poids sec/24 h. : 7 g ; lipides par rapport au poids sec : 8 % ; lipides/24 h. : 0,6 g.

Calcémie : 96 mg/l ; Calciurie : 100 mg/l.

Lipides totaux : 5 g/l.

N.F.S. : GR 3.800.000 ; 64 % d'Hb ; VG 0,84 ; GB 9.800 ; Poly N. 59 % ; Eosino 4 % ; Myélocytes 1 % ; Lymphocytes 29 % ; Monocytes 7 %.

Surcharge en saccharose (corps réducteurs totaux) : Glycémie avant : 0,85 g/l ; $\frac{1}{2}$ h. après : 1,30 g/l ; 1 h. après : 1,10 g/l ; 1 h. $\frac{1}{2}$ après : 0,55 g/l ; 2 h. après : 0,5 g/l.

Surcharge en fructose :

	Glucose-oxydase	Corps réducteurs
Avant	0,60 g/l	0,66 g/l
$\frac{1}{2}$ après	0,90	1
1 h. après	0,95	1,04
1 h. $\frac{1}{2}$ après ..	0,95	1,04
2 h. $\frac{1}{2}$ après ..	0,85	1

Surcharge en maltose :

	Glucose-oxydase	Technicon
Avant	0,70 g/l	0,77 g/l
$\frac{1}{2}$ h. après	2,26	2,35

1 h. après	2,53 g/l	2,84 g/l
2 h. après	1,13	1,20
3 h. après	1,06	1,10

Surcharge en galactose :

	Glucose-oxydase	Corps réducteurs totaux
Avant	0,66 g/l	0,81 g/l
$\frac{1}{2}$ h. après	0,72	1,08
1 h. après	0,75	1,41
2 h. après	0,75	1,80
3 h. après	0,83	1,53

Surcharge en lactose :

	Glucose-oxydase	Technicon
Avant	0,73 g/l	0,75 g/l
$\frac{1}{2}$ h. après	1,93	2,05
1 h. après	1,90	2,10
2 h. après		1,20
3 h. après	0,68	0,70

Le 11 Mai, toujours très bon état de la peau; seulement quelques lésions persistent sur le siège et sur le visage ; les selles sont molles ; l'enfant est apyrétique, souriante. Poids : 4.850 g ; taille : 62 cm ; périmètre crânien : 39 cm. Valérie reçoit une dose unique de 2 cc de gamma-globulines.

Deux épreuves de charge en tryptophane ont été pratiquées. La première révèle, par la chromatographie des métabolites, la présence d'acide anthranilique en quantité légèrement supérieure à la normale, le dosage de l'acide xanthurénique demeurant à 1,6 mg p. mille, avant et après l'ingestion en tryptophane. La seconde note une augmentation de l'acide anthranilique, l'acide xanthurénique étant à 6,5 mg p. mille avant l'ingestion et à 10 mg p. mille après. Pas de dosage du 5 H.I. A.A..

A partir du 14 Mai, l'enfant est mise à un régime composé uniquement de lait de mère (900 cc/

24 h.). La Direxiode est continué à la dose de 9 comprimés par jour jusqu'au 17 Mai ; devant la disparition quasi complète des lésions, on décide de passer à 7 comprimés ce jour-là, puis à 5 comprimés le 20 Mai et à 3 comprimés le 22 Mai, en raison de l'apport iodé important du médicament. Iode total sanguin : supérieur à 100 gamma. On arrête même totalement le Direxiode le 25 Mai. Dose totale de Direxiode administrée : 128 g. Ce jour-là, l'état cutané est toujours satisfaisant, mais apparition de zones légèrement plus rosées et plus sèches que le restant de la peau. Le siège et les ongles sont en bon état ; appétit bon ; selles normales ; poids : 5.100 g. ; taille : 62 cm $\frac{1}{2}$.

On adjoint au lait de mère des bouillies à la maïzena, une soupe de légumes et de la viande.

Le 1er Juin, l'enfant sourit, gazouille, gesticule et un léger duvet céphalique réapparaît.

Pas de coli. pathogènes dans les selles ; calcémie : 98 mg/l ; protides totaux : 65 g/l ; lipides : 4,75 g/l ; acides gras estérifiés : 290 mg %, rapporté à la trioléine ; transaminases SGPT : 27 unités et SGOT : 35 unités.

Le 10 Juin, on constate une aggravation des lésions cutanées du visage, sans que des éléments nouveaux apparaissent. Nouvelle injection de gammaglobulines : 2 cc. $\frac{1}{2}$.

Devant cette rechute, à partir du 17 Juin, l'enfant est mise à un régime sans tryptophane, comprenant quotidiennement 20 g d'huile d'olive, 40 g de fructose, 50 g de farine de maïs, et 10 g d'une poudre d'acides aminés fournie par le Laboratoire Egic (et composée de la façon suivante : L-Arginine 2,5 g ; L-Isoleucine 3,375 g ; L-Thréonine 3,375 g ; L-Phénylalanine 4,625 g ; L-Leucine 5,375 g ; L-Méthionine 5,5 g ; L-Lysine 8,35 g ; Lactose q.s.p. 100 g, ce qui correspond à 37,725 g d'acides aminés pour 100 g. L'azote total est de 4,73 g pour 100 g).

Ce régime, associé à 800 g d'eau, apporte 552

calories par jour.

Du 17 au 27 Juin, l'enfant ne reçoit rien d'autre et une disparition pratiquement totale des lésions est observée.

A partir du 27, on ajoute 250 cc de lait Gloria, soit 150 mg de tryptophane.

Fin Juin, l'enfant est en très bon état, gaie, pèse 5.150 g.

N.F.S. : GR 3.710.000 ; 60 % d'Hb ; V.G. 0,80 ; GB 8.200 ; Poly N. 49 % ; Eosino 3 % ; Baso 2 % ; Lymphocytes 42 % ; Monocytes 14 %. Iode protidique total 35 gamma p. 100 ml ; iode hormonal 5,2 gamma p. 100 ml.

Début Juillet, des lésions suintantes apparaissent autour de la bouche et dans le cou, faisant craindre une rechute ; on diminue alors la dose de lait Gloria à 200 g, qui n'apporte que 120 mg de tryptophane, et on augmente à 30 g/jour la poudre d'acides aminés.

Le 12 Juillet, une rechute des lésions cutanées au niveau de la lèvre supérieure et de la nuque et un léger érythème fessier font diminuer le volume de lait à 50 g (ce qui apporte 30 mg de tryptophane).

Une otite gauche à pyocyanique résistant à tous antibiotiques se déclare et est peu à peu tarie par Bristopen et Céporine.

Le 18 Juillet, on décide de renoncer au régime en tryptophane, mal accepté, par crainte d'un retentissement sur l'état général, en raison du déséquilibre de la ration.

L'enfant est mise à 6 comprimés de dibromohydroxyquinoléine (Colipar) (1,5 g/jour) et à un régime subnormal (bouillies, maïzena, lait, viande, dessert).

Le 1er Août, elle est rendue à ses parents :
âge : 11 mois ; poids : 5,6 kg ; taille : 63 cm. $\frac{1}{2}$.

Revue en consultation le 3 Septembre (1 an). :
6,730 kg, 64 cm. Toutes les lésions cutanées ont disparu ; seule, une petite zone d'un cm², érythémateuse, persiste au niveau de la commissure labiale gauche ; siège normal. Les cils et les sourcils ont repoussé et un duvet blanc d'un demi-centimètre de long recouvre le cuir chevelu. Deux à trois selles par jour, un peu molles. Trois dents. Bon appétit, dort bien, tient assise avec appui, dit Papa-Maman, et attrape les objets.

Revue le 8 Octobre (7,7 kg, 66 cm). Très bon état général. Peau et selles normales. Cinq dents. Se tient assise seule. Prend et se passe les objets d'une main à l'autre. On continue le même traitement (régime normal et 6 comprimés quotidiens de Colipar) est poursuivi.

Le 27 Octobre 1968, Valérie est hospitalisée en urgence dans un état comateux. Depuis quelques jours, l'enfant était abattue, la température autour de 38°. Des signes rhino-pharyngés ont fait entreprendre un traitement antibiotique classique. La veille, l'enfant vomit à plusieurs reprises, la température est à 39° ; Valérie ne tient plus sa tête, est anorexique et bâille fréquemment.

A l'entrée à l'hôpital, on note : température à 40° ; enfant comateuse, grinçant des dents, bâillant très fréquemment, réagissant par quelques geignements à l'examen, sans gesticulation spontanée. Hypotonie globale importante, nuque ballante. ROT non retrouvés et réaction de retrait bilatérale lors de la recherche du cutané plantaire. Respiration lente, pouls mal frappé. Fontanelle tendue, mais non bombante, pupilles égales, examen cardio-pulmonaire normal. Gorge rouge, téguments indemnes. Lors des périodes où l'enfant est un peu plus consciente, elle ne semble pas voir, ne suit pas la lumière des yeux. Fond d'oeil normal. Ponction

lombaire : L.C.R. : 0,2 élément/mm³ ; albumine 0,30 g/l. Urines : Sédiment, quelques cellules épithéliales. Examen bactériologique négatif. N.F.S. : GR 4.590.000, GB 6.000. Poly N. 51 % ; Eosino 1 % ; Lympho 39 % ; Mono 9 % ; Plaquettes 240.000/mm³. EEG : Signes de souffrance cérébrale diffuse sans signe en foyer ; pas d'asymétrie ; pas d'anomalies paroxystiques. Un traitement par Bristopen, Colimycine et Solumédrol I.V. est institué. Mais, devant l'accentuation des troubles respiratoires, l'enfant est transférée dans le Service de réanimation de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul (Professeur THIEFFRY). A son arrivée, elle paraît plus consciente, sans déficit moteur, pleurant et réagissant aux stimulations, réflexes très vifs aux membres supérieurs, vifs et symétriques aux membres inférieurs ; tonus normal, fontanelle tendue, pas de raideur du rachis, pas d'anomalie des paires crâniennes. Température à 38°, tympan et gorge normaux. Fond d'oeil : papilles très pâles, chorio-rétinite papillaire gris blanchâtre, oedémateuse, artères très rétrécies sur tout leur trajet ; ni hémorragie ni exsudat, veines fines. Traitement : Vaso-dilatateur : Nicyl-Papavérine (40 mg/24 h. par voie I.V.).

Glycémie 0,80 g/l ; Urée 0,25 g/l ; Calcémie 88 mg/l ; pH 7,42 ; P CO₂ 45 mm ; Hématocrite 30 % ; Na 132 mEq ; K 4 mEq ; Cl 99 mEq ; Protides 15 mEq.

Pour ne pas méconnaître un hématome sous-dural, on pratique une ponction aux angles des fontanelles : pas d'épanchement sanglant, mais quelques gouttes d'un liquide qui, à l'analyse, montre 2.500 hématies, 3 éléments, 0,50 g de glucose. Un traitement par Edocrine et Uranphar est entrepris : en 18 heures, l'enfant élimine 478 ml d'urines avec 8,50 g d'urée, 2,5 mEq de Na, 8 de K, 5,75 de Cl.

Le 29 Octobre : enfant pâle, somnolente, avec bâillements fréquents, mais réagissant bien aux stimulations ; température : 37°. On constate, sous le cuir chevelu, un oedème relativement important, sans doute lié à l'évacuation de L.C.R. par l'intermédiaire

des deux ponctions. Il est probable que les orifices de ponction ont agi comme soupape de décompression d'une hypertension intra-crânienne, et que l'évolution favorable s'en est trouvée facilitée.

Le 30, le fond d'oeil montre des artères pré-papillaires de calibre satisfaisant, mais toujours rétrécies en dehors.

Par la suite, l'évolution clinique va se faire lentement vers l'amélioration ; le coma s'estompe, la vision est toujours incertaine, mais l'enfant paraît réagir aux stimulations visuelles ; le F.O. s'améliore peu.

Au total, il s'est agi d'un épisode assez mystérieux, marqué par un coma fébrile avec hypertension intra-crânienne et lésions ischémiques du F.O., survenu après 2 mois $\frac{1}{2}$ de traitement par le Colipar (6 c/j). L'étiologie la plus vraisemblable semble être une intoxication par la dibromohydroxyquinoléine (la dose totale reçue ayant été de 152 g de produit), d'autant qu'une recherche de dibromohydroxyquinoléine est positive dans les urines (Pr.FABIANI).

L'enfant revient dans le Service le 5 Novembre 1968 ; conscience normale, réflexes normaux, mais hypotonie globale ; tient assise avec appui, examen cardio-pulmonaire normal, abdomen normal, selles sans particularité. Mais l'enfant ne voit pas, ne réagit pas à la menace, ne suit pas des yeux ; réflexes pupillo-moteurs présents. Sur le plan cutané, rien à signaler, si ce n'est un érythème fessier. Cheveux, cils et sourcils normaux. On poursuit le traitement de Nycil-Papavérine, auquel on ajoute de la Pénicillamine.

Charge en hystidine pour dosage du figlu urinaire : test au figlu normal.

Electro-rétinogramme : microvoltage à la phase tardive (Pr. SARAUX).

E.E.G. : tracé demeurant perturbé avec net

ralentissement de l'activité de fond et des anomalies lentes diffuses, mais dépourvu de signes en foyer. Le sommeil ne fait pas apparaître d'asymétrie notable ni de signes d'activité paroxystique.

Fin Novembre : téguments indemnes (bien qu'il n'y ait aucun traitement spécifique et que le régime soit normal), pas de troubles digestifs, état général bon ; taille 68 cm ; poids 8.200 g. Les nouvelles recherches de dibromoquinoléine dans les urines demeurent négatives.

Début Décembre, un examen ophtalmologique avec projections lumineuses vives pendant le sommeil fait cligner et se réveiller l'enfant à chaque fois. Les papilles, à bords nets, sont très légèrement plus pâles que la normale. Les artères sont de calibre normal en avant de la papille, rétrécies ensuite, mais visibles jusqu'à l'équateur. On continue les vaso-dilatateurs. De nouvelles recherches d'élimination de l'oxydibromoquinoléine, malgré la Pénicillamine, que ce soit sous forme libre ou conjuguée, demeurent négatives.

Durant le mois de Décembre, l'état général demeure bon ; pas de lésions cutanées ou digestives. Un *Protéus* est retrouvé dans un culot urinaire et traité par Furadoïne. Le 14 Décembre : arrêt de la Pénicillamine.

Quotient intellectuel aux environs de 60 (Test de Brunet-Lézine).

Au début de Janvier 1969, l'état général demeure satisfaisant : apyrexie, 7.900 g, 71 cm. On continue le Nicoyl-Papavérine. L'examen ophtalmologique montre une amélioration minime : pas de nystagmus ni de strabisme ; pupille gauche un peu pâle, pupille droite d'assez bonne coloration ; les artères demeurent grêles.

Recherche de coli. pathogènes ou de staphylocoques négative dans les selles.

Vers le 10 Janvier, on note l'apparition de lésions érosives et maculo-suintantes péri-buccales, associées à une dermite vésiculo-érythémateuse suintante du siège, débordant largement sur le pubis et la face interne des cuisses.

Le 13 Janvier, on donne un régime sans protéines et en 3 jours l'état cutané est guéri ; les troubles caractériels qui étaient apparus dans les jours précédents disparaissent et l'enfant redevient gaie. Les cheveux, néanmoins, tombent plus facilement.

Le 23 Janvier, on décide d'apporter les protéines sous la forme de viande de dindon, qui ne contiendrait pas de tryptophane, selon des auteurs anglo-saxons. En dehors d'un abcès de la grande lèvre gauche ayant nécessité une incision, la fin du mois de Janvier est marquée par une guérison des lésions cutanées. Seuls les cheveux continuent de tomber.

Devant le très bon état général, on décide de reprendre un régime normal le 5 Février (poids : 7.300 g).

Le 12 Février, réapparaît une éruption cutanée au niveau du siège et un peu dans la région occipitale; les régions péribuccale et périnasale, ainsi que les extrémités sont saines. Pas de troubles digestifs. Mais, dans les jours suivants, une éruption apparaît autour de la bouche, les selles deviennent molles, l'état cutané du siège s'aggrave, la courbe de poids est descendante. Un régime sans lait, à base de carottes, crème de riz à l'eau et viande est entrepris. Calcémie : 80 mg/l.

Arrêt du Nicyl-Papavérine le 22 Février.

Après diverses fluctuations, l'état cutané s'aggrave de plus en plus, la chute des cheveux augmente, les selles demeurent liquides ; et on décide, le 17 Mars, de reprendre un régime comprenant 100 g de viande de dindon, 100 g de maïzena, 30 g d'huile d'olive et eau sucrée à 5 % : q.s.p. 1000 cc.

Une biopsie cutanée révèle l'aspect typique d'une bulle d'acrodermatitis enteropathica. Le F.O. est inchangé ; l'E.E.G. est normal.

Le 1er Avril, devant la non-amélioration des lésions par le régime spécial donné depuis deux semaines et l'anorexie persistante (6.900 g), on décide de la mettre à un régime dépourvu en tryptophane comprenant 10 g de poudre Egic, 30 g d'huile d'olive, 100 g de maïzena, complété à 1.000 g par de l'eau sucrée à 5 %. Le poids demeure à peu près stable. Les lésions cutanées s'améliorent, mais du staphylocoque retrouvé au niveau du nez entraîne un traitement par Oracilline.

Deux tests de charge en tryptophane sont entrepris, le second sous Colimycine : l'aggravation des lésions cutanées et des troubles digestifs est incontestable après le deuxième ; une légère augmentation de l'acide anthranilique et xanthurénique est notée dans les urines, avec augmentation de l'indican.

Fin Avril, les lésions cutanées sont en voie de guérison, persistant seulement au pourtour narinare, mais l'état général commence à devenir inquiétant : déshydratation, dénutrition, chute de poids.

Des perfusions de Trophysan n'empêchent pas d'atteindre 6.300 g le 12 Mai, le régime comprenant 10 g de poudre Egic, 30 g d'huile d'olive et 100 g de maïzena étant poursuivi jusqu'au 1er Juin.

Lipides 6 g/l ; Cholestérol total 1,7 g/l ; Protides totaux 67 g/l.

Iode total 4,8 gamma p. 100 ml ; Iode hormonal 3,3 gamma p. 100 ml.

Un nouveau test au tryptophane montre :

	Acide xanthurénique		Indole	
	mg/l	mg éliminés	mg/l	mg éliminés
Diurèse avant				
tryptophane	3	0,6	5	1
(200 cc.)				
Diurèse pendant trypto-				
phane	8,3	2,5	10	0,3
(30 cc.)				

Fin Mai, les lésions cutanées sont bien améliorées.

Chromatographie des acides aminés sanguins : normale.

Début Juin, devant le refus d'alimentation et la perte de poids (6.200 g), on décide de modifier le régime en donnant : crème de riz au lait, purée et viande, lait de vache, potage et viande. Les lésions cutanées ne réapparaissent pas ; le poids atteint 6.500 g le 8 Juin. Brutalement, des selles molles, bientôt diarrhéiques, répétées, sont émises, avec vomissements. Une déshydratation importante apparaît avec collapsus périphérique (extrémités froides, pouls rapide). Une réanimation d'urgence par perfusion veineuse épicroânienne est entreprise.

pH 7,36 ; Glycémie 0,86 ; Calcémie 100 mg/l ;
Urée 1,32 g/l ; Na 135 mEq ; K 5,10 mEq ; RA 20 mEq/l ;
Protides 15 mEq/l.

N.F.S. : GR 3.970.000 ; V.G. 1 ; GB 13.000 ;
Poly.N. 72 % ; Lympho. 14 % ; Mono. 14 %.

Recherche de coli. pathogènes et de staphylocoques négative dans les selles.

Durant cette période de déshydratation aiguë, vraisemblablement par perte digestive dont l'origine infectieuse n'a pas été précisée, on ne note pas de reprise évolutive de la maladie, l'état cutané demeurant bon. La réanimation dure plusieurs jours, la diarrhée persiste, l'état de l'enfant est précaire, bien que l'état cutané soit quasi normal.

La perfusion est arrêtée le 18 Juin (Poids : 6.320 g), l'enfant étant remise progressivement à un régime comprenant : lait de mère, maïzena et poudre d'acides aminés synthétiques. Le poids demeure à peu près stable, les selles redeviennent normales (On donne 3 gouttes per os de Largactil, depuis la diarrhée profuse du 9 Juin).

Glycémie 0,72 g/l ; Urée 0,14 g/l ; Na 134 mEq.

Ionogramme urinaire : Cl 1,8 g/l ; Na 0,190 g/l ; K 1,8 g/l ; Urée 1,1 g/l.

A partir du 25 Juin, on donne un régime comprenant 500 cc. de lait de mère, 600 g de maïzena, 10 g de poudre Egic et 40 g d'huile d'arachide. Une nouvelle poussée de lésions cutanées apparaît (périnasale et péri-buccale, occipitale, péri-anale). Celles-ci s'améliorent très incomplètement dans les jours suivants, et on décide le 3 Juillet de donner un régime plus pauvre en tryptophane (250 g de lait de mère). Ceci n'est guère suivi d'effet sur le plan cutané. Le poids retombe à 6 kg le 6 Juillet ; les selles sont à peu près normalisées.

Une biopsie cutanée (Dr. FRANCESCHINI) montre un épiderme très remanié par les altérations suivantes :

- une bulle sous- et intra-épidermique multiloculaire, avec dépôts fibrineux et multiples micro-abcès à polynucléaires ;

- de part et d'autre de cette pustule spongi-forme, un épiderme épaissi, sans couche granuleuse, avec une épaisse parakératose. Dans le corps muqueux hyperacanthosique, on note une exocytose à polynucléaires.

Le derme est, lui aussi, notablement modifié ; il est scléreux, avec des canaux sudoripares rectilignes du derme profond jusqu'à la basale épidermique. Celle-ci est sinueuse, décrivant des papilles dermiques dilatées, dans lesquelles les vaisseaux distendus sont remplis de polynucléaires. Sous le soulèvement bulleux, la basale est épaissie et hyalinisée ; hors de celui-ci, les papilles dermiques affleurent, par places, la surface par un amincissement considérable de l'épithélium à leur niveau. Cette lésion psoriasiforme, avec des éléments bulleux de type pustule spongi-forme, est très caractéristique et peut correspondre à une acrodermatitis entéropathica. (Dr. PERIE).

Devant la recrudescence des lésions cutanées du visage, on décide de diminuer encore l'apport en tryptophane, en donnant un nouveau régime comprenant 100 g de lait de mère, 40 g d'huile, 45 g de maïzena, 50 g de pâtes aprotén et 15 g de poudre Egic. Une

très nette amélioration des signes cutanés s'ensuit, et le 19 Juillet la peau est quasiment normale. L'enfant se tient assise, joue avec des objets et s'intéresse au monde extérieur, dans la mesure où sa vue le lui permet. On décide alors de rendre l'enfant à ses parents, avec le même régime ; à sa sortie, le 26 Juillet, l'enfant pèse 6.050 g.

Mais les parents ramènent l'enfant dès le 31 Juillet, car elle ne prend quasiment rien, a perdu 500 g (5.500 g). On continue le régime précédent, qui est suivi d'une certaine reprise de la courbe pondérale (5.700 g) le 7 Août.

Mais le 11 Août, on note une infiltration des téguments, prédominant aux extrémités (mains, pieds), remontant jusqu'aux genoux et contrastant avec la maigreur du tronc, mais différent d'un oedème par sa consistance élastique (pas de godet). On évoque alors la possibilité d'une hypothyroïdie post-thérapeutique.

Le 14 Août, l'anorexie persiste. Le lendemain, l'aspect est très mauvais ; l'enfant est pâle, geignarde, sans déshydratation vraie. Hématocrite 20 %, Na 104 mEq/l, Protides 50 g/l. Des perfusions de glucosé avec de l'hémisuccinate d'hydrocortisone et du bicarbonate de sodium n'empêchent pas un collapsus terminal, dans la nuit du 15 au 16 Août.

°
° °

VERIFICATION ANATOMIQUE

(Service du Pr. Agrégé CHOMETTE)

- Acrodermatitis enteropathica avec lésions squamo-croûteuses périnariales, petites érosions péribuccales, alopecie et canitie du cuir chevelu et des sourcils, gros troubles digestifs (diarrhée profuse) et dénutrition intense.

- Décès par syndrome entéro-colitique (lésions et ulcérations iléales et coliques) avec déshydratation +++ et broncho-pneumonie terminale.

- Autre constatation : Cécité à la suite d'un coma (consécutif à la thérapeutique par oxyquinoléine ?), sans substratum histologique dans le globe oculaire ni dans l'encéphale.

Aspect extérieur (Dr. PERIE)

- Pâleur +++ et importante maigreur thoraco-abdominale, avec disparition du pannicule adipeux et plis cutané +++.

- Oedème des segments distaux des membres, ne prenant pas le godet, et oedème mucoïde du scalf.

- Placards croûteux brunâtres péri-narinaux avec petites lésions érosives croûteuses, punctiformes, péri-buccales.

- Piqueté du M.S.G., fait de macules purpuriques de 1 mm, non érosives, non squameuses, avec quelques petites lésions érosives punctiformes péri-unguéales.

- Cuir chevelu : cheveux rares, grêles, courts, blond très clair, presque blanc, aspect duveteux (sourcils idem).

- Lésions érythémato-squameuses et érosives en nappes périvulvaires.

Région cervicale

- Pas d'anomalie viscérale importante, sauf :
 . thyroïde de petite taille (3 g),
 . ganglion latéro-cervical gauche assez clair, 1 cm de diamètre ;
 . caillot dans la veine jugulaire intra-gauche : organicité ?

Région thoracique

- Médiastin :

Thymus de très petite taille (2 lobes de 1,5 cm de long pour 0,5 cm de large).

Pas d'anomalie des gros vaisseaux.

Trachée, oesophage : normaux.

Quelques petits ganglions (1 à 2 mm) inter-trachéo-bronchiques et du pédicule pulmonaire gauche.

- Plèvres : libres.

- Poumons : P.D. : 80 g - P.G. : 75 g.

Même aspect extérieur, congestifs, fermes, avec piqueté hémorragique sous-pleural. A la coupe, foyers congestifs +++ sous-pleuraux, infarctoïdes, et oedème diffus de consistance mucoïde.

Bronches remplies de sécrétions mucoïdes : broncho-pneumonie ?

Artères pulmonaires : libres.

- Coeur : 36 g ; pas d'anomalie extérieurement et à la coupe.

- Diaphragme : normal.

Région abdominale

- Péritoine : Petite lame de liquide sanieux. Nombreux ganglions mésentériques turgescents de 4 à 18 mm de diamètre.

- Estomac, duodénum : normaux.

- Jéjuno-iléon, colon : Piqueté purpurique de surface (jéjunum, colon transverse). A l'ouverture, le jéjunum contient du sang. Ses 30 premiers cm montrent un aspect purpurique de la muqueuse avec taches ecchymotiques de 2 à 10 mm, irrégulières, certaines recouvertes de caillots. De plus, érosions linéaires allongées transversalement dans le fond des plis de la muqueuse. Enfin, nombreux foyers de bulles aériques sous- ou intra-muqueuses : pneumatose interstitielle. Ces aspects se retrouvent par des foyers isolés sur l'iléon et le colon ascendant et transverse (appendice normal).

- Foie : de petite taille, lisse et mou, de teinte

jaunâtre (260 g). A la coupe, petits infarctus graisseux sous-corticaux. Aspect jaunâtre un peu pâteux : stéatose ? ou oedème ?

- Rate : 22 g. Rose clair, d'aspect normal.
- Voies biliaires et vésicule : normales.
- Pancréas : 13 g. Consistance ferme et grenue (sur-tout isthme et queue).
- Surrénales : Petite taille. Charge lipidique conservée (D et G : 2 g).
- Reins : Assez volumineux, oedémateux. (D et G : 40 g. A la coupe : aspect blanc-jaunâtre, ischémique, de la corticale avec oedème mucoïde sous-capsulaire. Bassinets et uretères : normaux.

Région pelvienne

- Vaines ilio-fémorales : perméables.
- Vessie : normale.
- Ovaires, utérus, vagin : de petite taille, normaux.
- Rectum : normal.

Rachis

- Normal.

Encéphale

- 840 g., oedémateux, avec oedème méningé +++ d'aspect un peu gélatineux (idem dans les espaces périduraux, canal rachidien).
- Dissection ultérieure après fixation.

Hypophyse

- Prélevée.
- Cellularite normale.

Sous-maxillaire

- Normale.

Parathyroïde

- Dense et de petite taille.
- Prépondérance de petites cellules principales.

Thyroïde

- Normale, active. Pas de signes d'involution.

Poumons

- Congestion et inflammation.
- Broncho-pneumonie débutante (quelques exsudats et poly.) dans les capillaires.

Coeur

- Normal.

Thymus

- R.A.S.

Tube digestif

- Erosion gastrique superficielle (autolyse).
- Intestin : autolyse importante, mais néanmoins importantes lésions inflammatoires de la muqueuse du colon avec atrophie, abrasion par endroits, sclérose de la sous-muqueuse.
- Au niveau du grêle : notable atteinte du jéjunum, par infiltration inflammatoire ++ et atrophie de la muqueuse. A noter une pneumatose dans la paroi du grêle.

Foie

- Stéatose discrète et congestion centro-lobulaire.

Pancréas

- Pas d'anomalies visibles.

Rate et ganglion

- Discrète hyperplasie lymphoïde (normale pour l'âge).

Surrénales

- Importante dilapidation.

Reins

- Clarification marquée de la bordure épithéliale des tubes pontournés (néphrosé ?).

Organes génitaux

- Ovaires, utérus, vagin : R.A.S.

Peau

- Peu de lésions sur les seuls prélèvements qui ont pu être effectués.
- Région du talon : pas d'anomalie.
- Cuir chevelu : dystrophie considérable des bulbes pilaires, dyskératosiques et atrophiques dans un derme un peu sclérosé.

Oeil

- L'aire maculaire et le nerf optique n'ont pas été intéressés par la coupe.
- Néanmoins, on n'objective aucune altération importante sur les différentes coupes du globe oculaire.
- La rétine et la choroïde sont exemptes de toute lésion involutive ou séquellaire (discret oedème périvasculaire dans la couche plexiforme interne), mais artéfact cadavérique probable.

CONCLUSION : Identique à la macroscopie.

Confirmation, en particulier, des importantes lésions intestinales, par ailleurs sans spécificité (absence notamment de candidose).

SYSTEME NERVEUX CENTRAL (Dr. AURIOL)

- Dure-mère et S.L.S. : R.A.S.
- Vaisseaux de la base : R.A.S.

- Aspect extérieur des hémisphères : R.A.S.
- A la coupe : pas de lésions en foyer.
- Tronc cérébral, cervelet, moelle : R.A.S.

Prélèvements

Cortex frontal 1
Cervelet 1
Moelle 1
Pédoncule 2
Protubérance 1
Bulbe 1
Corne d'Ammon 1
Scissures calcarines D et G 2

Etude histologique

Tous les prélèvements effectués révèlent une intégrité totale des centres nerveux, notamment du cortex hémisphérique, des calcarines et du tronc cérébral.

o
o o

RESUME DE L'OBSERVATION

Fille née de parents cousins germains, une soeur bien portante. Les signes cutanés apparus rapidement (lors du sevrage), à l'âge d'un mois, atteignent rapidement les muqueuses, rendant l'alimentation difficile et nécessitant l'hospitalisation à l'âge de deux mois et demi, dans le Service du Professeur LAFOURCADE. Une diarrhée, faite de 3 à 4 selles, survient alors. Germes variés dans les lésions cutanées, pas de malabsorption ni d'insuffisance pancréatique, assimilation des sucres normale.

A quatre mois, l'enfant est mise à la diiodo-hydroxyquinoléine (1 comprimé par jour) ; néanmoins, des rechutes successives surviennent et obligent peu

à peu à augmenter les doses quotidiennes jusqu'à 9 comprimés (1.890 mg).

L'iode total sanguin supérieur à 100 gamma fait arrêter le traitement au bout de 2 mois $\frac{1}{2}$. Une rechute rapide fait alors utiliser exclusivement le lait de mère, puis un régime entièrement dépourvu de tryptophane. L'amélioration est immédiate et spectaculaire, mais un syndrome de dénutrition apparaît. On tente alors un régime, pauvre en tryptophane, dont le résultat sera décevant.

A 11 mois, l'enfant est mise à la dibromohydroxyquinoléine (6 comprimés par jour, soit 1,5 g/j.), avec d'excellents résultats pendant trois mois ; mais un coma fébrile avec hypertension intracrânienne et lésions ischémiques du fond d'oeil apparaît brutalement et est mis sur le compte d'une intoxication iatrogène. Le traitement suspendu, l'enfant à un régime normal, les lésions ne réapparaissent pas durant deux mois. Deux nouvelles rechutes (16ème et 17ème mois) font réutiliser par intermittence le régime dépourvu de tryptophane ; l'amélioration des lésions est évidente, mais l'hypotrophie s'accroît et entraîne la mort de l'enfant au cours d'un collapsus, à l'âge de 23 mois $\frac{1}{2}$.

O B S E R V A T I O N N° 2

concernant l'enfant L... Moro.

L'enfant, né le 23 Décembre 1967, est adressé à l'âge de 4 mois par le Dr. GUINARD (Centre hospitalier de Dieppe) au Professeur Agrégé HENNEQUET (Service du Professeur Julien MARIE), pour acrodermatitis enteropathica.

Les parents, jeunes, sans passé allergique, non consanguins, sont en bonne santé. Il s'agit de leur deuxième enfant. Le premier, un garçon, fut hospitalisé à trois mois pour une hypotrophie importante (4 kg.400), associée à des lésions cutanées ayant débuté à six semaines et à des épisodes diarrhéiques. Le diagnostic d'acrodermatitis enteropathica fut porté chez cet enfant, d'autant qu'à 5 mois les cheveux, les sourcils et les cils étaient absents. Malgré un traitement par Direxiode, l'enfant décède dans un tableau cachectique à 7 mois.

La deuxième grossesse est normale. Accouchement à terme par césarienne (absence de travail). Cri immédiat. Pas de lésion apparente. P.N. : 4.320 grammes. Elevé au lait de vache jusqu'à deux mois. Début des lésions cutanées à cet âge.

Hospitalisé à Dieppe à l'âge de trois mois pour diarrhée importante (8 à 10 selles) et persistance de lésions cutanées croûteuses à la nuque, aux cuisses, autour du nez.

Coproculture - , pas de graisses neutres.

Hémoculture --.

Staphylocoque pathogène dans les pustules.

Urines : 0,05 g/l d'albumine ; sucre = 0 ;
7 leucocytes/mm³ ; 19 hématies/minute.

Staphylocoque doré dans l'écoulement nasal.

Protides : 62 g/l.

Le diagnostic d'acrodermatitis enteropathica est porté et un premier traitement par 210 mg par 24 heures de Direxiode est entrepris à partir du 29 Mars. Malgré celui-ci, l'état général s'altère, les lésions cutanées s'accroissent et l'enfant entre le 25 Avril 1968 dans le Service du Professeur J. MARIE, à l'Hôpital des Enfants-Malades. On arrête le traitement spécifique, afin de procéder à un bilan général.

A l'entrée, l'enfant présente des lésions cutanées diffuses apparemment constituées par des éléments différents :

1°- des éléments vésiculeux siégeant en peau saine, opaques, cernés d'une légère réaction inflammatoire non indurée, mobiles sur les plans profonds, circulaires, d'un diamètre assez monotone, de l'ordre de 2 à 4 mm ;

2°- de larges placards de contours géographiques ou polycycliques. La surface de ces placards est constituée, soit par une surface cruentée, rouge sombre, laissant exsuder une sérosité claire, soit par une croûte épidermique brunâtre ;

3°- par des placards érythémateux simples, ni suintants, ni croûteux, qui semblent correspondre aux placards précédents en voie de guérison. A leur niveau, la peau est parcheminée, paraissant craquelée par endroits.

Topographie :

1)- La face antérieure et la face postérieure du tronc sont absolument respectées.

2)- L'extrémité céphalique : les deux joues et la région sous-narinaire sont le siège d'un grand placard en ailes de papillon. Les orifices des nari-

rines sont intéressées par la surface cruentée. Il existe un placard médian occupant la houe du menton et la région sous-labiale, jusqu'à la limite de la muqueuse labiale. Les oreilles sont occupées par des placards suintants; les régions occipitale et cervicale postérieure également. En dehors de ces placards, il existe au moins une cinquantaine d'éléments vésiculeux répartis sur la face et le cuir chevelu. Ces éléments sont d'âges différents (stade vésiculeux, croûteux et de décrustation) ; ils sont soit isolés, soit groupés en petits bouquets herpétiformes, soit en petits placards géographiques qui ressemblent de très près aux grands placards précédemment décrits.

3)- Membres supérieurs : un placard symétrique de même aspect au niveau de la face d'extension des coudes. Au niveau des mains, la face d'extension des deux dernières phalanges de tous les doigts est occupée par des surfaces érythémateuses croûteuses qui atteignent le lit unguéal. Au niveau de l'espace IV interdigital gauche, du pli du poignet gauche, on aperçoit des vésicules isolées jeunes ; elles sont apparues dans les 48 dernières heures.

Il n'existe aucun élément lésionnel sur la face antérieure du bras, de l'avant-bras et sur les surfaces palmaires.

4)- Bassin et membres inférieurs : Le siège et les régions génitales, les deux genoux (surface d'extension), les faces externes des jambes, les régions rétro-malléolaires étaient occupés par de frustes placards à contour géographique partiellement en voie de constitution croûteuse à la périphérie, parcheminés en leur centre. A la périphérie de ces placards, on retrouve, comme au niveau du cuir chevelu et de la face, quelques éléments vésiculeux isolés, la plupart aux stades croûteux ou décrustés. Des lésions vésiculeuses jeunes sont présentes en regard du bord externe du pied droit, sur la face d'extension du gros orteil et sur le bord interne du pied gauche. Les ongles et le lit unguéal des orteils ne sont pas absolument respectés (contrairement à ce qui se passe

au niveau de la main) ; on distingue, en effet, la cicatrice de trois éléments vésiculeux sous le pied et le gros orteil droits.

5)- Muqueuse : Les muqueuses buccale, oculaire, génitale et anale sont normales.

6)- Il existe une réaction ganglionnaire importante, satellite de tous les territoires intéressés par l'éruption (inguinal, cervical, sus-épitrochléen droit, occipital).

7)- Il est difficile d'affirmer que ces lésions sont prurigineuses ; néanmoins, il n'est pas exclu que ce symptôme existe à un certain degré, en particulier au niveau des lésions en voie de cicatrisation.

Au total : dermatose vésiculeuse, évoquant une évolution par poussées successives d'éléments, soit isolés, soit groupés en placards confluent, prédominant au niveau de l'extrémité céphalique, au pourtour de la bouche et du nez, du siège et de la face d'extension des quatre extrémités, et plus particulièrement au niveau des régions péri-unguéales.

Alopécie :

Les cheveux sont tombés sur la face postérieure du crâne et dans les régions temporales basses. Sur le vertex, ils demeurent et résistent à la traction.

Par ailleurs, l'enfant présente une diarrhée importante ; le regard est un peu fixe. Langue sèche. Cœur et poumons normaux, ainsi que l'abdomen. Réflexes ostéo-tendineux normaux et symétriques. Poids : 4,775 kg. Taille : 60 cm. Pas de fièvre.

Un bilan biologique complet est pratiqué pendant le premier mois de l'hospitalisation :

N.F.S. : GR 3.940.000 ; Hb 55 % ; GB 23.800 ; Poly N. 67 % ; Eosino 3 % ; Lympho. 17 % ; Mono. 9 % ;

Plasmocytes 4 % ; Plaquettes 676.000.

V.S. : 33 mm à la 1ère heure ;
75 mm à la 2ème heure.

Myélogramme :

Granulocytes : Poly N. 13	)	
Métamyélocytes 31	)	
Myélocytes neutro. 35	)	63 %
Myélocytes éosino. 2	)	
Promyélocytes 1	)	
Myéloblastes 1	)	
Normoblastes : Erythroblastos baso. 5	)	
Erythroblastos polychromes 3	)	14 %
Erythroblastos orthochromes 6	)	
Leucocytes hyalins : Monocytes 3	)	
Plasmocytes 3	)	33 %
Lymphocytes 7	)	

Chromatine sexuelle : pas de masse de chromatine visible.

Groupe sanguin : O +

Ionogramme sanguin : normal :

Cl 106 mEq/l ; Na 137 ; K 4,3 ; P 41 mg/l ; Ca 104mg/l.

Cholestérol : 1,10 g par litre.

Lipides : 5,15 g par litre.

Urée : 0,42 g par litre.

Protides : 67 g par litre.

L'électrophorèse des protides montre : protides totaux 67 g/l ; Albumine 56,3 % ; α_1 : 5,2 % ; α_2 : 11,7 ; β : 10,5 % ; γ : 16,3 %. Elle est donc normale, compte tenu de l'âge.

Phosphatases alcalines : 2 U. Bodansky.

Glycémie : 0,69 g/l.

L'Unité de Recherches de Génétique médicale (Professeur Agrégé Jean FREZAL) précise qu'il n'y a pas de métabolites anormaux dans les urines et que

le sang est normal.

Des radios du thorax et du squelette sont normales.

Une biopsie cutanée est pratiquée sur le dos de l'avant-bras gauche (Dr. WATCHI) :

"A l'examen histologique, il existe une discrète hyperkératose normokératosique ; la granuleuse est partout bien conservée ; on note une exosérose épidermique diffuse sans vésiculation ni acantholyse. De nombreuses cellules du corps muqueux ont un cytoplasme clair, un noyau rétracté, pycnotique. La vitrée est normale. Les dermes papillaire et moyen sont le siège d'un oedème discret, acellulaire, sans modifications du réseau élastique, sans anomalies du tissu collagène. Il n'existe pas de mastocytes en excès.

"Conclusion : acrodermatitis enteropathica. Modifications discrètes et non spécifiques à la biopsie d'un élément cutané".

Ionogramme urinaire : Cl 300 mEq/l ; Na 200 mEq/l ; K 97 mEq/l ; albumine 0 ; Urée 1,7 g/l.

Une rectoscopie (Dr. Jean DUHAMEL) montre une muqueuse normale jusqu'à 10 cm. Une biopsie est pratiquée à 5 cm de la marge, sans anomalies.

Un prélèvement de liquide de vésicule montre :

- Examen direct : Polynucléaires non altérés 82 % ; Lymphocytes 7 % ; cellules 11 %.
- Culture : Staphylocoques dorés.

Les selles sont jaune pâle, liquides, afécales, d'odeur banale. Leur pH est supérieur à 7,4 et elles sont riches en acides gras.

Une coproculture montre, à l'examen direct :

- . Cocci Gram + : 30 %
- . Bacilles Gram + : 20 %
- . Bacilles Gram - : 50 %
- . Pas de coli. pathogène, mais présence de *Candida albicans*.

. L'activité trypsique est positive et supérieure à 1/100ème .

Dès son entrée, le traitement par Direxiode étant arrêté, on recourt aux perfusions, pour lutter contre la déshydratation importante due à la diarrhée. Les lésions s'améliorent, mais, à partir du 5 Mai, de nouveaux éléments vésiculeux apparaissent.

Du staphylocoque est retrouvé dans le liquide des bulles. Une coproculture est négative au Coli pathogène.

A partir du 5 Mai, des éléments vésiculeux apparaissent sous la pommette droite, puis sur le menton et sur la tempe droite. Le 9, des éléments assez nombreux gagnent les malléoles externe et interne de la cheville gauche (micro-vésico-pustule en peau saine); on trouve également un élément sur la face interne du genou droit, un élément sur la face interne du tibia droit, ainsi que sur le premier espace entre les orteils, à droite. Peu à peu, des éléments semblables apparaissent sur la face dorsale de la 1ère phalange du 2ème orteil du pied droit. Sur la joue gauche et sur la houe du menton, on note une dizaine de microvésicules de teinte jaune foncé, sèches ou suintantes. On retrouve également des microvésicules au niveau de la fontanelle antérieure. La diarrhée, qui s'était améliorée, redevient importante le 12 Mai et nécessite de nouvelles perfusions. Un Coli pathogène 111 B4 est retrouvé à la coproculture et un traitement par 4 comprimés de Colimycine est institué pendant une semaine.

Le 13 Mai, l'état général est meilleur. On précise alors l'état des ongles : au niveau des mains, on peut considérer que toutes les régions péri-unguéales présentent à des degrés divers un état inflammatoire ; le plus évident est constitué par une tuméfaction rouge-violacée, indolore, qui est maximum en regard du lit de l'ongle et se prolonge sur les côtés de celui-ci : c'est un périonyxis

avec présence de croûtes jaunâtres accumulées sur la base de l'ongle ; sur d'autres doigts, la tuméfaction, bien que nette, est moins marquée, sans croûte unguéale ; sur d'autres enfin, l'inflammation est à peine visible : petit liseré rouge sombre cernant l'ongle à la base et sur ses côtés ; il faut regarder la dernière phalange de profil pour constater qu'il existe une tuméfaction très nette (où la couleur de la peau est normale) en regard du limbe unguéal.

On retrouve les mêmes aspects au niveau des orteils, mais seulement sur quelques-uns, les autres étant normaux.

Les ongles eux-mêmes présentent quelquefois des dystrophies (rainures à la base), mais sont généralement normaux.

Les lésions précédentes paraissent très nettement différentes des lésions primaires vésiculopustuleuses, bien que celles-ci puissent parfois siéger au voisinage des ongles.

Toujours le 13 Mai, on note qu'il reste encore un assez grand nombre de cheveux au niveau du vertex, mais les régions occipitale et temporales sont dénudées ; les cils sont clairsemés, les sourcils normaux.

Le 14 Mai, on arrête les perfusions ; l'état général continue de s'améliorer, mais un petit début d'escarres fessières apparaît ; on note un seul élément nouveau jaunâtre sur le poignet gauche.

Pas d'albumine dans les urines. Urée : 2 g.
Pas de Coli pathogène dans les selles.

Lipides fécaux :

Poids des selles : 440 g

Lipides : 2 g %

2,9 g de lipides par 24 heures.

Glycémie à jeun : 0,50 g/l.

Hyperglycémie provoquée (Ingestion de 7,50 g de glucose) :

Glycémie $\frac{1}{2}$ heure après : 0,64 g/l

1 heure après : 0,85 g/l

puis épreuve interrompue (a bu son biberon).

Les jours suivants, les cils deviennent de plus en plus clairsemés, et le 18 Mai on note que tous ceux de la paupière gauche sont tombés. Un placard très important de plusieurs vésicules coalescentes, occupant exactement la topographie du sparadrap de la poche en plastique servant à recueillir les urines, apparaît sur un fond légèrement érythémateux.

Le 20 Mai : Poids : 4.720 g., apyrexie.

Le 22 Mai, la poussée se confirme : les placards existants sont plus rouges et plus suintants, et surtout de nouveaux éléments apparaissent (régions lombaires, base du cou, région dorsale, paravertébrale). Un placard, qui s'était développé au niveau du point d'application du sparadrap, est devenu érythémateux, sec et croûteux. De petits éléments microvésiculeux sont retrouvés sur la verge et le scrotum. Les genoux restent secs, mais plus érythémateux que les jours précédents. L'état des mains et des pieds demeure stationnaire. Au niveau de la paupière supérieure gauche, on remarque une seule touffe de trois à quatre grands cils, le reste de la bordure ciliaire n'étant occupé que par des cils courts. Les cheveux sont plutôt dispersés et un fin duvet recouvre les régions temporales. Du point de vue général, l'enfant est plus grognon, les selles toujours molles ou diarrhéiques et abondantes.

Un traitement par 3 comprimés de Direxiode est instauré le 22 Mai. Une coproculture ne montre plus de Coli pathogène. Dans les jours suivants, de nouvelles perfusions de Glucosé iso. sont nécessaires, devant la perte de poids (4.400 g le 23 Mai). Malgré le traitement spécifique, l'état cutané n'est aucunement amélioré, l'enfant reste grognon, son poids fléchit.

Le 31 Mai, une nouvelle poussée d'éléments vésiculo-bulleux (30 environ) réalise une bande sur la face externe de la cuisse et de la hanche droites. Un régime synthétique est alors prescrit, comprenant : 1 g de calcium, 15 g d'huile d'olive, 30 g de glucose, 30 g de fructose, carottes q.s. 700 g.

Le 4 Juin, on passe à 6 comprimés de Direxiode, plus 2 comprimés de Fumafer et 1 comprimé de Nilevar. Ceci n'empêche pas, après une amélioration momentanée et une prise de poids de 600 g en trois jours, une nouvelle poussée : de volumineuses phlyctènes contenant un liquide clair apparaissent au niveau des mains et des poignets, et la diarrhée recommence. La température demeure en-dessous de 37°. Devant une nouvelle chute de poids (7 Juin), on arrête le régime spécial et on a recours à des perfusions de Glucosé isotonique. Les examens que l'on pratique ne montrent guère de modifications par rapport à ceux de l'entrée. Une recherche d'iode dans les urines demeure négative à la fin du mois de Juin, et dans le sang :

- . Iode sérique total : 143 γ %
- . Iodémie protidique : 124 γ %

On constate alors une nouvelle poussée, bien que l'on passe à 9 comprimés de Direxiode le 3 Juillet. La diarrhée s'accroît. Nouvelles perfusions.

Le 4 Juillet, on décide, tout en continuant le Direxiode aux mêmes doses, de mettre l'enfant à un régime sans tryptophane, c'est-à-dire, par 24 heures :

- Poudre d'acides aminés Egic (sans tryptophane) :
40 g (composition exacte dans la précédente observation) ;
- Farine de maïs (Maïzena) : 50 g
- Huile d'olive : 10 g
- Glucose : 10 g
- Fructose : 10 g
- Eau + Gélopectose à 5 % : Q.S. 800 g.

Ce régime apporte environ 650 calories par jour et contient 2 grammes d'azote ; c'est alors

qu'une amélioration cutanée très nette apparaît : tous les éléments sont secs en une semaine et la région buccale est, pour la première fois, très améliorée. La diarrhée a disparu et l'enfant est beaucoup plus éveillé et même sourit. Néanmoins, l'état trophique est toujours aussi catastrophique :

- fonte des masses musculaires,
- absence totale de graisse sous-cutanée,
- articulations enraidies.

On arrête le 19 Juillet le régime sans tryptophane et on donne du Guigoz demi-écrémé. Une ostéo-arthrite de la hanche gauche ayant été découverte, une ponction ramène un pus épais dans lequel on trouve un staphylocoque pathogène. Le diagnostic d'ostéo-arthrite staphylococcique du nourrisson n'a pu être fait plus vite, l'enfant étant presque toujours sous perfusion et attaché, et la courbe de température la plupart du temps au-dessous de 37°. La polynucléose très importante avait été mise sur le compte des multiples affections cutanées. Cette ostéo-arthrite sera traitée par perfusion d'antibiotiques (Bristopen, Kanamycine et Kaflin).

Le 22 Juillet, les selles sont toujours molles; la peau ne présente plus que quelques éléments croûteux au niveau des coudes, des oreilles, du nez et de la partie supérieure du menton. Les doigts sont encore un peu rouges ; la région péri-unguéale a complètement perdu son aspect inflammatoire et les ongles sont presque normaux. Par contre, l'alopecie est toujours complète, mais l'appétit est bon dans l'ensemble et l'enfant continue à sourire.

Le 23 Juillet, un érythème péri-buccal apparaît, s'accroissant dans les jours suivants ; des microvésicules se développent au niveau de la racine de la cuisse gauche et les doigts redeviennent oedémateux, avec aspect succulent péri-ungéal. La diarrhée réapparaît le 26 Juillet ; devant cette nouvelle poussée, on décide de reprendre aussitôt le régime sans tryptophane, associé aux 9 comprimés de Dioxide et aux antibiotiques. Le lendemain, les sel-

les s'améliorent et, le 31 Juillet, on constate une régression considérable des lésions cutanées. A partir du 1er Août, on ajoute au traitement précédent 25 cc de lait de femme. L'enfant atteint 5 kg le 2 Août, mais retombe le 9 à 4,500 kg. Le 12, l'état cutané, en dehors d'éléments cicatriciels, est presque normal. La hanche a connu une amélioration clinique considérable par les ponctions et les antibiotiques. Une numération-formule sanguine montre 3.900.000 globules rouges et 8.200 globules blancs (dont 68 % de neutrophiles).

Le 20 Août, les membres révèlent une peau fine, fragile et sèche, tendant à desquamer sans excoriation au niveau des coudes, de petits éléments cicatriciels à peau fine et squameuse sur les poignets, avec le même aspect sur les doigts (dont néanmoins la troisième phalange est encore atteinte). Les ongles ont une certaine tendance à se dédoubler en lamelles.

Au niveau des pieds, on note la présence d'un oedème mou, peut-être dû à l'appareillage de traction, une plante des pieds desquamante, des ongles fins et courts. Le scrotum est infiltré, érythémateux. On note également une escarre fessière et une autre au niveau des dernières vertèbres dorsales. Le cuir chevelu montre une peau saine avec, par endroit, un léger duvet, sur d'autres des cheveux fins (longueur 1 cm), ailleurs rien. Une zone croûteuse occupe le pourtour inférieur de la lèvre inférieure.

L'enfant est constipé depuis son régime restreint en tryptophane. Il fait des sourires à son infirmière. L'arthrite de hanche a parfaitement régressé, notamment après l'introduction de la pyostacine, et laisse espérer une bonne récupération après extension continue. Mais se pose le maintien du régime à 10 mg/kg de tryptophane, institué depuis le 26 Juillet. En effet, on craint des répercussions sur la croissance. L'enfant mesure 64,5 cm à huit mois et pèse 4,800 kg.

Ce jour-là, une numération montre 3.170.000 GR,

9.000 GB, dont 66 % de neutrophiles. La V.S. est de 2 mm à la première heure, de 7 mm à la seconde. Une épreuve au lactose (ingestion de 9,6 g) montre :

	Glucose	Galactose
Avant ingestion ...	0,60 g/l	0
$\frac{1}{2}$ h. après	0,85 g/l	0,10 g/l
1 h. après	0,85 g/l	0,05 g/l
2 h. après	0,96 g/l	Traces
3 h. après	0,90 g/l	0,08 g/l

Une transformation lymphoblastique en présence de PHA montre :

- Lymphocytes :	63 %	73 %
- Lymphoblastes :	37 %	27 %

L'œdème des mains et surtout des pieds s'accroît. Un ionogramme montre : Na 133 mEq/l ; K 2,8 ; Cl 101 ; RA 23,5. Protides : 42 g/l. Du sirop de potassium et du sang frais sont passés à l'enfant.

Le 27 Août, on pratique une seconde épreuve au xylose :

Epreuve du 14 Août Epreuve du 27 Août

Xylosémie
à jeun :

0 0

Ingestion de 3,77 g de xylose

$\frac{1}{2}$ heure après	12,7 mg %	8,5
1 heure	20	11,4
1 heure $\frac{1}{2}$...	20	14,2
2 heures	24,2	17
2 heures $\frac{1}{2}$..	25,7	22,8
3 heures	25,7	17
4 heures	30	17
5 heures	25,7	8,5
6 heures	24,2	Traces
7 heures	20	0

Xylosurie des 5
premières heures V = 11 ml Pas d'urine

Elimination : 1.328 mg % 146 mg/11 ml
3,8 %

Xylosurie des 4
heures suivantes : V = 7 ml V = 30 ml

Elimination : 4.000 mg% 280 mg/7 ml
7,4 %
1.171 mg% 351 mg/30 ml
9 %

Le 28 Août, l'enfant mange mal, est moins bien, fatigué. Une numération montre : 2.730.000 GR, 0,25 réticulocytes, 4.000 GB dont 34 % de neutrophiles et 64 % de lymphocytes. Les plaquettes sont à 18.000. Un myélogramme montre :

Granulocytes : Poly. neutro. 25 %
" éosino. 1 %
Métamyélocytes N. 15 %
Myélocytes N. 13 %
Normoblastes : Erythroblastas baso. 8 %
Erythroblastas polychromes 13 %
Erythroblastas orthochromes 3 %
Leucocytes : Monocytes 1 %
Lymphocytes 21 %

Présence de quelques mitoses d'érythroblastas.

On note une maturation anormale des éléments, particulièrement des normoblastes ; leur taille reste très élevée par rapport à leur maturation.

De la vitamine B12 en I.M. et du sang frais sont donnés le 30 Août. Des ulcérations cornéennes bilatérales sans conjonctivite et sans perte de la sensibilité font penser à une hypovitaminose A par trouble de l'absorption intestinale.

Au tout début Septembre, une nouvelle poussée est évidente : les oreilles, la racine des cuisses, la verge, le scrotum sont le siège d'ulcérations typiques avec pourtour érythémateux. Le 4 Septembre, la numération montre : GR 3.290.000, réticulocytes 1,4 %, GB 15.200, Poly. Neutro. 34 %, Métamyélocytes

Neutro. 42 %, Myélocytes 11 %, Lymphocytes 10 %, Plaquettes 28.000.

L'apparition d'une poussée caractéristique de la maladie, sous un traitement comprenant 9 comprimés de Direxiode et un régime pauvre en tryptophane (10 mg/kg/24 h.), permet de penser que ces deux thérapeutiques sont inactives, en dépit de l'amélioration spectaculaire constatée lorsqu'elles ont été mises en route. D'autre part, la dénutrition, la thrombopénie et la leucopénie peuvent être, soit la conséquence d'un effet toxique des comprimés iodés ou d'une carence en tryptophane.

On décide alors d'arrêter le Direxiode et de rétablir un régime apportant 25 mg/kg de tryptophane sous forme de lait de femme (600 g). La coproculture du 4 Septembre montre : bacilles Gram - : 100 % ; pas de coli pathogène, mais présence de Candida albicans.

Le 5 Septembre, malgré les perfusions, la perte de poids est de 250 g (4.150 g) ; les selles sont liquides ; l'état est cachectique. Sur le plan cutané, la verge, le scrotum et la région péri-anale sont le siège de vastes ulcérations nécrotiques. Eléments ulcéreux autour du nez et des oreilles. Eléments maculo-papuleux violacés sur la partie latérale du tronc et du cou. Vaste zone pétéchiale purpurique sur la cuisse gauche. Doigts et orteils rouges et tuméfiés, sans lésions ulcéreuses ni des ongles. Stomatite importante à Candida.

L'enfant est hypothermique (35°8) et réagit très faiblement aux excitations et à la douleur.

La respiration (35 à 40 / min.) est anormalement ample. L'enfant décède dans la journée du 5 Septembre 1968.

RESUME DE L'OBSERVATION

Garçon de 4 mois, dont un frère est décédé à 7 mois, de la même affection (malgré un traitement par Direxiode) ; les signes cutanés ont débuté à 2 mois, et il est admis à l'hôpital de Dieppe (Dr. GUINARD) à l'âge de 3 mois pour diarrhée aiguë ; le diagnostic d'acrodermatitis enteropathica est porté et un premier traitement par 210 mg par 24 heures de Direxiode est entrepris. Malgré celui-ci, l'état général s'altère, les lésions cutanées s'accroissent et l'enfant est transféré dans le Service du Professeur Julien MARIE, à l'Hôpital des Enfants-Malades (Professeur Agrégé HENNEQUET).

Pendant un mois, bien que le traitement spécifique soit suspendu, on constate une amélioration cutanée partielle, tandis que l'état général reste stationnaire.

Un bilan digestif est pratiqué pendant cette période : il ne montre pas de malabsorption spécifique ni d'insuffisance pancréatique ni d'anomalie métabolique particulière.

Le liquide des bulles est stérile (ni germe ni virus). Le Direxiode est ensuite administré de nouveau, à la dose de 630, puis 1.260 mg par 24 heures, associé à divers régimes d'exclusion (disaccharides, protéines du lait de vache), mais ceci sans aucun résultat : au contraire, la situation cutanée, digestive et générale devient catastrophique. En désespoir de cause, au bout de six semaines, en même temps qu'on augmente encore la posologie du Direxiode (1.840 mg/24 h.), on institue un régime totalement dépourvu en tryptophane (en raison d'hypothèses pathogéniques soulevées par d'autres auteurs) : on constate alors, en quelques jours, une disparition spectaculaire de tous les signes cutanés et digestifs ; cette amélioration se maintient 4 semaines, mais, dans un dernier temps, s'installe un syndrome de dénutrition sévère qui s'accompagne d'une nouvelle poussée d'éléments cutanés. L'enfant meurt à 8 mois $\frac{1}{2}$.

COMMENTS

Ces deux observations entrent bien dans le cadre de l'acrodermatitis enteropathica. Le début précoce, les lésions vésiculo-bulleuses des extrémités, l'atteinte des phanères, la diarrhée chronique, les troubles du comportement et l'évolution par poussées furent particulièrement nets dans les deux cas.

Ajoutées aux huit autres observations françaises, publiées, elles permettant de recenser alors dans notre pays 6 garçons contre 4 filles atteints de la maladie, avec un âge de début moyen de 5 mois (si l'on excepte le cas de DEGOS apparu à 4 ans). Du *Candida albicans* est retrouvé dans les selles ou dans les lésions cutanées 7 fois sur 10. Dans 4 observations, la diarrhée est absente, notamment dans le cas de VANBREMEERSCH, expliquant peut-être la survie si prolongée sans traitement (36 ans). Il semble que 3 petits malades soient décédés depuis la publication des observations. Rappelons enfin le caractère familial retrouvé dans une de nos observations et la consanguinité des parents, signalée deux fois en France (BEYER ; nous-même).

La première constatation qui s'impose fut l'échec de la diiodohydroxyquinoléine chez les deux petits malades, malgré des doses élevées. Ceci a déjà été signalé dans la littérature, mais était mis en général sur le compte de doses insuffisantes (HEITE et ODDY). Ici, de très fortes posologies (1.890 mg/jour de Direxiode) n'eurent qu'un effet incomplet dans le premier cas (celui-ci, s'épuisant rapidement, nous a obligé à atteindre ces doses peu

à peu) et aucun effet dans le second. Nous constatons également l'action différente des dérivés halogénés de l'hydroxyquinoléine, puisque, dans la première observation, la dibromohydroxyquinoléine se révéla efficace, apportant une guérison apparente complète, là où la diiodohydroxyquinoléine n'avait agi qu'incomplètement. Ceci confirmerait peut-être, sur le plan clinique, ce que BERGREEN et HANSSON ont démontré par des dosages, en 1968 (10,2 % de la dibromohydroxyquinoléine est retrouvé dans les urines des malades, contre 4,6 % pour la diiodohydroxyquinoléine).

La seconde constatation est l'effet toxique des dérivés halogénés de l'hydroxyquinoléine, si évident dans le premier cas. L'enfant, soumise à un traitement par 6 comprimés quotidiens de dibromohydroxyquinoléine (= 1,50 g/j), durant presque trois mois (soit après une dose totale du produit de 152 g), fit brutalement un épisode comateux avec hypertension intracrânienne et lésions du fond d'oeil (artères rétiniennes rétrécies). On sait que l'intoxication par le brome peut être à l'origine d'une hypertension intracrânienne et que la quinoléine peut donner une hypovascularisation rétinienne (anti-paludéens de synthèse) ; leur association a pu potentialiser les effets toxiques. Le fait que l'on ait retrouvé le composé dans les urines de l'enfant, lors de son épisode comateux, rend logique de penser qu'il en est la cause.

Au cours d'une expérimentation clinique, faite dans le Service du Professeur LAFOURCADE, on a pu constater que, chez un malade sans atteinte digestive, la dibromohydroxyquinoléine n'était pas retrouvée dans les urines, lorsqu'elle était administrée en faible quantité, mais l'était lorsqu'on augmentait la dose. On sait, en effet, depuis longtemps, que les dérivés dihalogénés de l'hydroxyquinoléine, contrairement à la première hypothèse à leur sujet, franchissent la barrière intestinale (HASKINS et LUTTERMOSER), mais, semble-t-il, selon des proportions variables suivant le sujet, le composé, l'atteinte ou non de la muqueuse, et surtout suivant les doses. Rappelons que, dans la première observation, c'est une iodémie totale

supérieure à 100 gamma qui nous a obligé à interrompre le Direxiode.

Les accidents toxiques, cependant, demeurent rares. La première atrophie optique décrite après traitement par les composés de l'oxyquinoléine remonte à 1959; par HOBBS, SORSBY et FREEDMAN. Depuis, d'autres cas semblables ont été rapportés (BERGGREEN et HANSSON ; ETHERIDGE et STEWART ; STRANDVIK et ZETTERSTRÖM) ; ils ne doivent donc pas être méconnus.

C'est pourquoi il est souhaitable de conseiller une surveillance attentive des malades soumis au traitement par les composés dihalogénés de l'hydroxyquinoléine, surtout s'ils sont porteurs précédemment d'une atteinte oculaire même minime. Un contrôle du fond d'oeil et de l'acuité visuelle, voire même un électro-rétinogramme et, dans la mesure du possible, l'étude des potentiels évoqués visuels contribueraient peut-être à éviter de semblables accidents aigus.

La troisième constatation qui ressort de ces deux observations est l'action spectaculaire d'un régime dépourvu de tryptophane, sur les divers symptômes de la maladie de Danbolt et Closs. Après l'échec du traitement habituel, dans les deux cas, et suivant un protocole comparable, ce régime fut presque immédiatement suivi d'une guérison apparente totale. Néanmoins, apparurent bien vite une hypotrophie et un état de dénutrition sévères, intervenant déjà sur un état général précaire, et obligeant à interrompre ce traitement et à revenir à une alimentation contenant cet acide aminé indispensable qu'est le tryptophane. Une rechute des divers symptômes suivait alors en quelques jours. Le succès de ce régime dépourvu de tryptophane, chez les deux petits malades, peut difficilement être mis sur le compte d'une coïncidence, d'autant qu'il fut utilisé à plusieurs reprises et chaque fois avec succès.

Des tentatives diverses pour rechercher une dose-seuil de tryptophane qui, tout en apportant la guérison clinique apparente, aurait pu également assurer un apport suffisant nécessaire pour la croissance, n'ont pas eu de résultat positif : en effet, les signes pathologiques de l'acrodermatitis enteropathica réapparaissent dès que l'apport en cet acide aminé dépasse 20 mg/kg/jour. Constatons simplement que cette quantité est inférieure à celle apportée par le lait de mère dans un régime normal à un nourrisson normal et que la maladie se déclare souvent lors du sevrage.

Peut-on tirer des conclusions de ces deux observations, quant à la pathogénie de la maladie de Danbolt et Closs ? Il est nécessaire d'être très critique.

L'étiologie non infectieuse de cette maladie semble confirmée par la multiplicité des germes trouvés, l'inefficacité des divers antibiotiques et antifongiques utilisés, et par la vérification nécropsique qui n'a mis en évidence ni infection intestinale pariétale ni parasitose intra-murale, mais seulement une curieuse pneumatose.

Une malabsorption intestinale semble également devoir être écartée : sa recherche globale par l'étude radiologique du transit intestinal et par l'épreuve au xylose, et partielle par l'étude de l'absorption des différents sucres, des protides et des lipides, est demeurée négative. Certes, ces examens ne permettent pas d'éliminer un trouble électif de l'absorption des acides gras essentiels non saturés (hypothèse de CASH), ni des acides gras à courte chaîne (qui n'étaient pas présents dans le régime utilisé) : une chromatographie des acides gras aurait pu apporter des renseignements intéressants.

De même, un trouble électif du métabolisme du tryptophane n'a pu être mis en évidence ; lors des épreuves de charge, comme dans d'autres observations

(HANSSON, BEYER), l'aggravation clinique fut nette, mais l'étude malheureusement incomplète des métabolites urinaires du tryptophane n'a pas permis de conclure. L'augmentation des acides xanthurénique et anthranilique est modérée et inconstante ; seule, l'indicanurie est toujours augmentée, mais ceci n'a rien de spécifique et se rencontre dans de nombreuses maladies, notamment chez l'enfant. Invoquant le rôle des bactéries intestinales dans l'indicanurie, une épreuve de surcharge en tryptophane, sous Colimycine, a été faite dans une observation, avec des résultats comparables aux précédents.

Il serait peut-être intéressant d'étudier, dans cette maladie, l'influence des inhibiteurs de la mono-amino-oxydase, cet enzyme intervenant à de multiples niveaux dans le métabolisme du tryptophane.

CONCLUSIONS

I - A propos de deux observations personnelles, nous présentons une revue de la littérature de l'acrodermatitis enteropathica.

Nous avons recueilli 214 observations de cette affection rare, décrite pour la première fois par DANBOLT et CLOSS en 1942.

II - Les malades qui font l'objet de deux observations personnelles ont été soumis à la thérapeutique halogénée classique :

- Dans le premier cas, la diiodohydroxyquinoléine a entraîné une amélioration de l'état cutané, suivie de rechute lors de l'arrêt du traitement. La dibromohydroxyquinoléine semble avoir été plus active sur les lésions cutanées et l'état général. Malheureusement, cette thérapeutique n'est pas exempte de dangers, puisqu'elle s'est compliquée d'encéphalopathie aiguë ayant laissé pour séquelle une atrophie optique bilatérale et durable.

- Dans le deuxième cas, la diiodohydroxyquinoléine est restée sans effet.

III - En raison de la possibilité de perturbations du métabolisme du tryptophane, une diète pauvre en cet amino-acide a été essayée. Les effets constatés dans les deux cas ont été similaires : guérison très rapide de la dermatose.

Ce régime totalement dépourvu de tryptophane n'est pas toléré plus d'une dizaine de jours - délai au-delà duquel s'installent des troubles digestifs et une atteinte grave de l'état général, obligeant à apporter du tryptophane -, ce qui, à son tour, entraîne la réapparition des symptômes cutanés. La recherche d'une dose minimale effective s'est soldée par un échec.

Il semble résulter de ces deux observations purement cliniques que le tryptophane joue un rôle important dans la pathogénie de l'affection, sans que l'on puisse définir avec précision le trouble en cause, et sans que l'on puisse négliger non plus la part des acides gras non saturés à chaîne courte, également absents du régime synthétique utilisé.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,
J. LAFOURCADE

B I B L I O G R A P H I E

- 1- ALMONACID C.- Dermatitis ampullosa enteropathica (Danbolt con moniliasis y colibacilosis letal).-- Act. Derm. Sifiligr., 1958, 49, 335-337.
- 2- ANCZY KOWA A., BERNASOWSKA-KNAPCZYKOWA K., KOBIELOWA Z.- Acrodermatitis enteropathica u neimowlecia.- Pol. Tyg. Lek., 1965, 20, 67-68.
- 3- ATTAL C.- Acrodermatitis enteropathica.- Journées pédiatriques (Paris), Flammarion, éd., Paris, 1958, 197-204.
- 4- BAIRD H.K.- Unusual syndrome associated with candida albicans affection.- Pediatrics, 1949, 4, 730-734.
- 5- BANERJEE B.N.- Acrodermatitis enteropathica.- J. Indian Med. Ass., 1956, 26, 105-106.
- 6- BEINHAUER - Epidermolysis bullosa hereditaria.- Arch. Derm., 1930, 21, 706.
- 7- BELLONE A.G., CAPUTO R., GIANOTTI F.- Aspetti ultrastrutturali cutanei nell'acrodermatite papulosa infantile di Crosti-Gianotti.- Minerva Derm., 1967, 42, 278-279.
- 8- BELTRANI G.- Considerazioni sopra un caso di Acrodermatite enteropatica.- Dermatologia, 1960, 11, 21-28.
- 9- BENNETT T.I., HUNTER D., VAUGHAN J.M.- Idiopathic

steatorrhea (Gee's disease) : a nutritional disturbance associated with tetany, osteomalacia and anaemia.- Quart. J. Med. 1932, 1, 603-677.

- 10- BENNELLI M.G., RANTUCCIO F.- La transaminasemia dei bambini di una collettività in cui si manifestarono casi di acrodermatite papulosa.- Minerva Derm., 1967, 42, 280.
- 11- BERCIC M.- Acrodermatitis enteropathica.- Zdrav. Vestn., 1960, 29, 186-190.
- 12- BERGGREN L., HANSSON O.- a)- Absorption of intestinal antiseptics derived from 8-hydroxyquinolines.- Clin. Phar. Ther. 1968, 967-70.
b)- Treating acrodermatitis enteropathica.- Lancet, 1966, 1, 52 - Lancet, 1966, 1, 261.
- 13- BERNHARDT E.- Gianotti-Crosti syndrome.- Przegl Derm. 1968, 513-516.
- 14- BEYER P., WASMER A., PETER M., MALFROY M.L.- Acrodermatitis enteropathica. Observation chez un enfant de 2 ans présentant une carence en bêta-2A-globulines.- Pédiatrie Lyon, 1966, 21, 677-686.
- 15- BIANCHI - Thèse Lyon, 1969.
- 16- BILANCIA A.- Contribution to the study of Crosti and Giannotti's infantile papular acrodermatitis.- Arch. Ital. Derm. Vener., 1969, 35, 280-288.
- 17- BLEZ F., PECCOUD-CELLIERE A., THOME J., BIANCHI - Un cas d'acrodermatitis enteropathica.- Lyon Médical, 1969, 39, 774-777.
- 18- BLOOM D.- Acrodermatitis enteropathica. Another inborn error of metabolism. Follow-up case reported in 1955, and review of recent litera-

- ture.- N.-Y. St., J. Med., 1960, 60, 3609-3616.
- Acrodermatitis enteropathica benefited by Diodoquin.- Arch. Derm., 1954, 69, 515-519.
 - Arch. Derm., 1954, 70, 240-242.
 - Arch. Derm., 1957, 76, 378.
 - Arch. Derm., 1960, 82, 124-125.
- 19- BLOOM D., SUBEL N.- Acrodermatitis enteropathica successfully treated with Diodoquin.- J. Invest. Derm., 1955, 24, 167-177.
- 20- BOGNER W.- Ein Beitrag zum Krankheitsbild der Acrodermatitis enteropathica.- Arch. Kinderheilk, 1954, 148, 161-173.
- 21- BOURLOND A., LELOUP R.- Acrodermatitis enteropathica ou granulome moniliassique chez l'enfant.- Arch. Belg. Derm. Syph., 1961, 17, 265-270.
- 22- BOURREAU M.- Synthetic antimalaria Medicaments and the ocular system.- Ann. d'Ocul. 1961, 199, 737-738.
- 23- BRANDT T.- Dermatitis in children with disturbances of the general condition and the absorption of food elements.- Acta Derm. Venereol. 1936, 17, 537-546.
- 24- CALKINS L.L.- Corneal changes during chloroquin therapy.- A.M.A. Arch. Opht. 1958, 60, 981.
- 25- CARTIER P.- Métabolisme des protides.- Editions A.G.E.M.P., Paris, 1963.
- 26- CASH, BERGER - Acrodermatitis enteropathica : Defective metabolism of unsaturated fatty acids. - J. Pediat., 1969, 74, 717.
- 27- CAVALIERI R.- Acrodermatitis enteropathica.- Cronache dell'istituto dermatopatico dell'Immacolata (Roma), 1960, 15, 87-104.

- 28- CHAMAGANOVA A.V., ANDROSOVA A.A.- On the problem of acrodermatitis enteropathica.- Vestn. Derm. Vener., 1961, 35, 67.
- 29- CHAUDHURY D.S.- Acrodermatitis enteropathica : Report of two cases treated with diiodohydroxyquin.- Bull. Calcutta Soc. Trop. Med., 1967, 15, 147-148.
- 30- CHECINSKI T., AMMER D.- A case of acrodermatitis enteropathica with a favorable outcome.- Przegl. Derm., 1962, 49, 219-226.
- 31- CICILIANI J.- Beitrag zum problem der acrodermatitis enteropathica (syndrom Danbolt-Closs) an Hand eines neuen Falles.- Z. Kinderh., 1964, 89, 170-179.
- 32- COLVER T.- Epidermolysis bullosa.- Proc. Roy. Soc. Med., 1938, 31, 1123-1124.
- 33- CROSTI A., CIANOTTI F.- Acrodermatite papulosa infantile e Viroso linforeticulotropo.- Minerva Derm., 1967, 42, 264-278.
- 34^a DANBOLT N.- Acrodermatitis enteropathica ; report of two additional cases.- Acta Derm. Venereol., 1948, 28, 532-543.
- 34^b Acrodermatitis enteropathica.- Acta Derm. Venereol., 1951, 31, 453-454 ; 1956, 36, 257-271.
- 34^c Acrodermatitis enteropathica. A new case.- T. Norske Laegeforen, 1961, 81, 469-472.
- 34^d Ein Fall, der 15 Jahre beobachtet wurde.- Der Hautarzt, 1964, 15, 25-29.
- 35- DANBOLT N., CLOSS K.- Acrodermatitis enteropathica.- Acta Derm. Venereol., 1942, 23, 127-169.
- 36- DAVID N.A., PHATAK N.M., ZENER F.B.- Iodochlor-

hydroxyquinoline and diiodohydroxyquinoline
animal tonicity and absorption in man.- Am. J.
Trop. Med. 1944, 24, 29-33.

- 37- DEGOS R., DELZANT O., TOURAINE R.- Acrodermatitis enteropathica (forme incomplète et tardive).- Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1963, 70, 813-815.
- 38- DILLAHA C.J.- Acrodermatitis enteropathica.- Arch. Derm., 1952, 65, 744-745.
- 39- DILLAHA C.J., LORINCZ A.L.- Acrodermatitis enteropathica (Danbolt) successful treatment with Diodoquin (Diiodohydroxyquinoline).- Arch. Derm., 1953, 67, 324-326.
- 40- DILLAHA C.J., LORINCZ A.L., AAVIK O.R.- Acrodermatitis enteropathica. Review of the literature on report of a case successfully treated with Diodoquin.- J.A.M.A., 1953, 152, 509-512.
- 41- DOOREN M.H. Van - Acrodermatitis enteropathica.- Dermatologica, 1964, 128, 110-111.
- 42- DOWLING G.B.- Acrodermatitis enteropathica.- Proc. Roy. Soc. Med., 1956, 49, 233-234.
- 43- DUVERNE J., VOLLE H., GOGUE Y.- Casus prodiagnosi: Acrodermatitis enteropathica à forme incomplète. - Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1966, 73, 223-225.
- 44- ENTWISLE B.R.- Acrodermatitis enteropathica. Report of a case in a twin with dramatic response to expressed human milk.- Aust. J. Derm., Juin 1965, 8, 13-21.
- 45- EPSTEIN S., VEDDER J.S.- Acrodermatitis enteropathica (Danbolt and Closs).- Arch. Derm., 1960, 82, 125-135.
- 46- ERMACORA E., BENELLI M.G.- Acrodermatite entero-

- patica in bambino fenilchetonurico.- Minerva Derm., 1968, 43, 523-524 (Italia).
- 47- ETHERIDGE J., STEWART G.T.- Treating acrodermatitis enteropathica.- Lancet, 1966, 1, 261-262.
- 48^a FANDEEV L.I., SERDYUKOVA G.I.- Acrodermatitis enteropathica.- Vestn. Derm. Vener. 1961, 35, 15-21.
- 48^b Nabliudeniiia nad bol'nyimi Acrodermatitis enteropathica.- Vestn. Derm. Vener., 1963, 37, 38-42.
- 48^c Enteropathic acrodermatitis in children.- Pediatriia., 1969, 46, 68-69 (Russie).
- 49- FEUERSTEIN M., SÖNNICHSEN N.- Tryptophan - und Tyrosin - Belastungen bei Acrodermatitis enteropathica (Danbolt).- Klin. Wschr., 1967, 45, 1055-1056.
- 50- FINKELSTEIN -Trophische Hauterkrankung und allgemeine trophische störungen.- Dtsch. Med. Wschr., 1913, 39, 1121.
- 51- FONTAN, SOURREIL, BATTIN, FRUCHARD, SANDLER, Melle IZQUIERDO - Acrodermatitis enteropathica.- Arch. Franç. Pédiat., 1963, 20, 1155.
- 52- GENTELE H., LODIN A.- Acrodermatitis enteropathica, in : One Hundred clinical cases, case 2-4.- XIe Int. Congress. Derm. Stockholm, 1957.- Acta Derm. Venereol., Extra-suppl. I, 1958, 15.
- 53- GERTAGGIA A.- Considerations on 4 cases of acute acrodermatitis in children (Crosti-syndrome).- Pediatr. (Napoli), 1967, 75, 960-976.
- 54- GIANOTTI F.- Acrodermatitis enteropathica. Illustrazione, considerazioni su di un caso.- G. Ital. Derm., 1959, 94, 154-162.
- 55^a GIANOTTI F., BUBOLA D.- La properdinemia nell'

acrodermatite papulosa infantile.- Minerva
Derm., 1967, 42, 282-283.

55^b Reperti virologici in casi di acrodermatite
papulosa infantile.- Minerva Derm., 1967, 42,
280-282.

56- GOIJMAN-BEN-AMI, RABINAROVITCH I., GRINZPAN IL.-
Acrodermatitis enteropathica.- Dia. Med., 1963,
35, 966-967.

57- GRUPPER Ch.- Le traitement de l'acrodermatite
continue d'Hallopeau par des doses élevées de
Direxiode. (A propos de trois malades).-
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1959, 66, 429-
432.

58^a GRUPPER Ch., ATTAL C., METAIS J.- Acrodermatitis
enteropathica (Danbolt-Closs), premier cas
français.- Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1956,
63, 448-449.

58^b Acrodermatitis enteropathica (Danbolt-Closs).-
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1957, 64, 14-15.

58^c Acrodermatitis enteropathica de Danbolt et Closs.
A propos d'une observation personnelle.- Méd.
Infant., 1958, 65, 18.

58^d Acrodermatitis enteropathica après six ans de
traitement ininterrompu par le Direxiode.-
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1963, 70, 194.

59- GUILAINE J.- Acrodermatitis enteropathica.- Gaz.
Méd. France, 1964, 71, 2393-2398.

60- GUIMARAES O.P., VIANA R.- Acrodermatitis enterop-
athica. Presentation of a case.- J. Pediat.,
1969, 24, 352-363.

61- GUY W.H.- Epidermolysis bullosa.- Arch. Derm.,
1927, 15, 30-42.

- 62- HAMBRECK G.W., FORMISANO V.- Arch. Derm., 1961, 83, 1057.
- 63- HANSSON O.- Acrodermatitis enteropathica. Report of 2 cases with a hypothesis concerning the pathogenesis of the disease.- Acta Derm. Venereol., 1963, 43, 465-471.
- 64- HARADA S., HONDA M., MIURA T.- Acrodermatitis enteropathica.- Jap. J. Derm., Ser. B., 1963, 73, 170-174.
- 65- HARE P.J., SCHLESINGER B.E.- Acrodermatitis enteropathica.- Proc. Roy. Soc. Med., 1956, 49, 231-234.
- 66- HASKINS W.J., LUTTERMOSER G.W.- Spectrophotometric determination of 8-quinolinol and some of its halogenated derivatives.- Ann. Chem. 1951, 23, 456-458.
- 67- HAXTHAUSEN (Cité par DANBOLT et CLOSS).
- 68^a HEITE H.J., ODY R.- Die Acrodermatitis enteropathica im Lichte der Häufigkeitanalyse.- Der Hautarzt, 1965, 16, 529-534.
- 68^b Der Hautarzt, 1966, 17, 49-53.
- 69- HOBBS H.E., SORSEY A., FREEDMAN A.- Retinopathy following chloroquine therapy.- Lancet, 1959, 2, 478-480.
- 70- HODGON JONES I.S.- Acrodermatitis enteropathica (treated with Diiodohydroxyquinoline).- Brit. J. Derm., 1955, 67, 222-224.
- 71- HOMEZ J., PACHANO R.- Acrodermatitis enteropathica. Presentation de 6 casos venezolanos.- Arch. Venezol. Puericult., 1960, 23, 137-144.
- 72- HOPKINS J.G.- Moniliasis and monilids.- Arch. Derm., 1932, 25, 599-614.

- 73- ILICS M., LALEVIC B.- Contribution to the problem of Acrodermatitis enteropathica.- Dermatologica, 1958, 117, 317-325.
- 74- JAVETT S.N.- Regrowth of the hair during penicillamine treatment of Acrodermatitis enteropathica.- Lancet, 1963, 1, 504-505.
- 75- JONES H.- Acrodermatitis enteropathica.- Brit. J. Dermat., Juin 1955, 222.
- 76- JORGE, GOMEZ C., PACHAND R.- Nota preliminar sobre la acrodermatitis enteropathica.- Arch. Venezol. Puericult. Pediatrie, 1960, 23, 137-144.
- 77- KAMINSKI A., KAPLAN A., KAPLAN H.- Moniliasis y Acrodermatitis enteropathica.- Rev. Assoc. Med. Argent., 1957, 71, 57-64.
- 78- KATO T. et coll.- Case of bilateral clavicular osteomyelitis with palmar and plantar pustulosis.- Orthop. Surg., 1968, 19, 590-593.
- 79- KHAMAGANOVA A.V., ANDROSOVA A.A.- On the problem of Acrodermatitis enteropathica.- Vestn. Derm. Vener., 1961, 35, 67-71.
- 80- KHOMICH F.A.- Enteropathic acrodermatitis.- Pediatriia, 1967, 46, 68-69.
- 81- KELLY R., ANDERSON C.M.- A case of Acrodermatitis enteropathica.- Aust. J. Derm., 1960, 71, 57-64.
- 82- KLOSTERMANN G.F., MARSCH A.- Acrodermatitis enteropathica.- Derm. Wschr., 1963, 148, 346.
- 83- KLUGE K., SÖNNICHSENN N.- Treatment of Acrodermatitis enteropathica Danbolt-Closs.- Der Hung, 1967, 15, 168-170.
- 84- LAKSHMIPATHI T.- Acrodermatitis enteropathica.

Report of a case presenting with features of hypogonadism.- Trans. St.-J. Hosp. Derm. Soc., 1966, 52, 248-251.

- 85- LAMBERTENGHI G., RANZI T.- Modificazioni ultrastrutturali del fegato nella acrodermatite papulosa dell' infanzia (malattia di Crosti e Gianotti).- Minerva Derm., 1967, 42, 283-287.
- 86- LAPIERE S., CASTERMANS E.S.- Acrodermatite entéropathique de Danbolt et Closs.- Arch. Belg. Derm. Syph., 1961, 17, 56-61.
- 87- LEVER W.F.- Acrodermatitis enteropathica with familial incidence of Acrodermatitis enteropathica and moniliasis, case presentation.- Arch. Derm., 80, 621-623.
- 88- LINDSTÖM B.- Familial Acrodermatitis enteropathica in an adult.- Acta Derm. Venereol., 1963, 43, 522-527.
- 89- LODIN A., GENTELE H.- One hundred clinical cases presented at eleventh International Congress of Dermatology.- Stockholm, 1957, 10-12 et 14.
- 90- LOPEZ-LINARES M., VILLAR M., MUNOZ G.- Acrodermatitis enteropathica. Note on a recent case.- Rev. Clin. Esp., 1962, 87, 157-160.
- 91- LORINCZ A.L.- Acrodermatitis enteropathica.- Arch. Derm., 1967, 96, 736-737.
- 92- LYON J.B.- Acrodermatitis enteropathica.- Proc. Roy. Soc. Med., 1959, 52, 1029.
- 93- LYON J.B., PAULLEY J.W.- Acrodermatitis enteropathica.- Brit. J. Derm., 1964, 76, 92-93.
- 94- MAC LEOD J.H.M.- Skin disease due to monilia and other yeast-like fungi.- Brit. J. Derm., 1930, 42, 549-612.

- 95- MALFROY M.- Acrodermatite entéropathique et carence en immunoglobulines.- Thèse Lyon, 1968.
- 96- MANZUR J., CASTANEDO C.- Acrodermatitis enteropathica. Report of a case in an adult.- Rev. Cuba Med., 1962, I, 2-10.
- 97- MARGILETH A.M.- Acrodermatitis enteropathica. Case report and review of literature.- Amer. J. Dig. Child., 1963, 105, 285-291.
- 98- MEULEN H. VAN DER - Acrodermatitis enteropathica. - Brit. J. Derm., 1955, 67, 16-19.
- 99- MIRZOEVA M.G.- Acrodermatitis enteropathica.- Vestn. Derm. Vener., 1962, 10, 35-38.
- 100^a MONTAGNANI A.- Acrodermatitis enteropathica. Sui rapporti con il m. celiaco ed il kwashiorkor.- Dermatologia, 1964, 15, 201-224.
- 100^b Rapporti tra Acrodermatitis enteropathica, morbo celiaco e kwashiorkor.- Derm. Int., 1966, 5, 55-58.
- 101- MONTAGNANI A., ROMAGNOLI A.- Acrodermatitis enteropathica contributo clinico et rassegna della letteratura.- Giorn. Ital. Derm., 1960, 101, 189-201.
- 102^a MOYNAHAN E.J.- Acrodermatitis enteropathica.- Proc. Roy. Soc. Med., 1962, 55, 240.
- 102^b Acrodermatitis enteropathica with secondary lactose intolerance, and tertiary deficiency state, probably due to chelation of essential nutrients by diiodohydroxyquinoline.- Proc. Roy. Soc. Med., 1966, 59, 445-447.
- 103- MOYNAHAN G., JOHNSON F.R., MACMINN R.M.H.- Acrodermatitis enteropathica. Demonstration of possible intestinal enzym effect.- Proc. Roy. Soc. Med., 1963, 56, 300-304.

- 104- NASTASE G., MUNTEAU M., CARNIDL M., DOBRESCU A.,
ILICS M., PALAN N.- Acrodermatitis enteropathi-
ca.- Derm. Vener., 1963, 8, 1-8.
- 105- NEIMANN M., PIERSON M., MANCIAUX M., VERT P.-
Acrodermatitis enteropathica.- Ann. Pédiat.,
1963, 39, 13-16.
- 106- NIIZUMA K.- Acrodermatitis enteropathica.-
Jap. J. Derm., Ser. B, 1963, 73, 95.
- 107- NOWAK T.- Acrodermatitis enteropathica in two
brothers.- Arch. Kinderheilk, 1966, 174, 44-53.
- 108- DEHME J.- Bullöse dermatosen des Säuglingsalters
unter besonderer Berücksichtigung der Acroderma-
titis enteropathica.- Kinder-arz. Prax., 1955,
23, 385-391.
- 109- ORBANEJA J.G., AGLILAR A.R.- Acrodermatite ente-
ropathica remision clinica por la diiodohidro-
xiquinoleina.- Acta Derm. Sifilogr., 1963, 54,
91-100.
- 110- ORBANEJA J.G., QUINONES P.A., SANCHE - Acroder-
matitis enteropathica.- Acta Derm. Sifilogr.,
1955, 47, 750-752.
- 111- PAPUZINSKI M.- Przypadek Acrodermatitis entero-
pathica liczoni enterowioformen.- Przegl. Derm.,
1960, 47, 207-213.
- 112- PENSLER L., CASH R.- Acrodermatitis enteropa-
thica.- Med. World News, 1968, 9, 46.
- 113- PHAM-HUU-TRUNG, BOISSE J., ATTAL C., CHARPENTIER
C., LEVY H., MOZZICONACCI P.- L'épreuve de char-
ge en tryptophane chez l'enfant.- Ann. Pédiat.,
1964, 40, 168-175.
- 114- PIPER E.L.- Acrodermatitis enteropathica in an
adult.- Arch. Derm., 1957, 76, 221-224.

- 115- POIARES-BAPTISTA M.A.- Acrodermatitis enteropathica (Danbolt-Closs). A proposito da primeira observação portuguesa.- Trabal. da Soc. Portug. Derm. Vener., 1959, 17, 205-225.
- 116^a- POMPONIO N.- L'"Istiocitopatia iperplastica sistemica reversibile acuta benigna infantile" (Cosidetta attualmente "Acrodermatite papulosa infantile di Crosti-Gianotti").- Minerva Pediatr. 1967, 19, 741.
- 116^b- L'"Istiocitopatia iperplastica sistemica reversibile acuta benigna infantile" (Cosiddetta attualmente "Acrodermatite papulosa infantile di Crosti-Gianotti").- Minerva Pediatr. 1967, 19, 923-932.
- 116^c- L'"Istiocitopatia iperplastica sistemica reversibile acuta benigna infantile" (Cosiddetta attualmente "acrodermatite papulosa infantile di Crosti-Gianotti").- Minerva Derm., 1967, 42, 288.
- 117- PONS-POCH R., DE ASPEAU J.M.- Consideraciones sobre la Acrodermatitis enteropathica.- Annales de Méd., 1961, 47, 205-210.
- 118- PORTNOY B., MARSDEN C.W.- Acrodermatitis enteropathica without diarrhea.- Arch. Derm., 1961, 83, 420-424.
- 119- POWROZNY W., SROCZYNSKA M.- A case of Acrodermatitis enteropathica in an infant.- Pediat. Pol., 1959, 34, 1432-1438.
- 120- PREKOP R., DEMKOVOKA-PETROVA A.- Acrodermatitis enteropathica.- Ceskolov. Derm., 1960, 35, 381-385.
- 121- PUISSANT A.- Une maladie peu connue en France ; l'acrodermatite papuleuse infantile de Gianotti-Corsti.- Revue de Pédiatr., Janv., Fév., Mars 1967, 3, 5.

- 122- PUISSANT A. - Simple Gianotti-Crosti erythematovesiculo-papulous eruptive syndrome localized in the extremities. Demonstration of Gianotti-Crosti infantile papulous Acrodermatitis.- Ann. Derm. Syph. (Paris), 1966, 93, 279-284.
- 123- REICH H.- Acrodermatitis enteropathica.- Dtschr. Med. Wschr., 1958, 83, 1823-1825.
- 124- RHODE B., JÄNNER M.- Zur differential diagnose der Acrodermatitis enteropathica Danbolt-Closs.- Derm. Wschr., 1963, 147, 196-205.
- 125- ROBERTSON A.F., PUTZ J.- Serum and erythrocyte fatty acids in a case of Acrodermatitis enteropathica.- J. Pediat., 1967, 70, 279-281.
- 126- RODIN A.E. et coll.- Autopsy findings in acrodermatitis enteropathica.- Amer. Journ. Clin. Path., 1969, 51, 315-322.
- 127- RHODE B., JANNER M.- Zur Differential Diagnose der Akrodermatitis enteropathica (Danbolt-Closs).- Derm. Wochen. 1963, 147, 196-206.
- 128- ROMEO G., MATTINA V.- Osservazioni e ricerche su due casi di Acrodermatitis familiare.- Acta Paediat. Lat., 1950, 3, 275-320.
- 129- RUBEN R.- Acrodermatitis enteropathica.- God. Zborn. Med. Fak. Skopje, 1966, 13, 331-338.
- 130- ROTHMAN S.- Cité par DANBOLT N.
- 131- RYBAKOWA M., HALIKOWSKI B., KOSTECKA J., MAKOWSKA J., PASYKOWKA J.- Acides gras insaturés dans la pathogénie de l'Acrodermatitis enteropathica chez l'enfant.- Journées de Pédiat. de Montpellier (France), 1968.
- 132- SAMSDØE-JENSEN T.- Acrodermatitis enteropathica.- Acta Derm. Venereol., 1956, 36, 217, 226, 236.

- 133- SCARPA G.- Clinical observations on eruptive infantile papular acrodermatitis.- Minerva Derm., Juillet 1967, 42, 288.
- 134- SCHEICHER-GOTTRON E.- Zur Acrodermatitis enteropathica.- Z. Haut. Geschlechtskr., 1967, 42, 647-648.
- 135- SCHILLER A., SAUNDERS W.G.- A case for diagnosis (acrodynia or epidermolysis bullosa).- Arch. Derm., 1933, 27, 1011.
- 136- SCHLOMOVITZ E.H.- Cité par DILLAHA et coll.-
- 137- SCHLUTZ W.F.- Systemic thrush in childhood.- J. Amer. Med. Assoc., 1935, 105, 650-653.
- 138- SCHNEIDER W.- Acrodermatitis enteropathica.- Derm. Wschr., 1963, 148, 114-116.
- 139- SCHULZE R.R., WINKELMANN R.K.- Acrodermatitis enteropathica. Report of a patient responding to combined therapy with human milk and diiodo-hydroxyquinoline.- Mayo Clin. Proc., 1966, 41, 334-341.
- 140- SCUSTER U.- Moniliasis ? Acrodermatitis enteropathica ?- Derm. Wschr., 1965, 151, 1248-1249.
- 141- SCHWABACHER, KEINING - Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica.- Zbl. Haut. u. Geschl. Kr., 1933, 48, 729.
- 142^a SIMERAY A., ARDISON J.- Acrodermatitis enteropathica. Résultat du traitement par la diiodo-hydroxyquinoléine.- Lyon Méd., 1962, 94, 387-391.
- 142^b Un cas d'Acrodermatitis enteropathica avec deux ans d'évolution.- Rev. Méd. Moyen-Orient, 1964, 21, 392-399.
- 143- SMELOFF N.S.- Acrodermatitis enteropathica.- Der Hautarzt, 1961, 12, 426-427.

- 144- SÖDERLING B.- Cité par BRANDT.
- 145- SOLOMONS - Cité par HEITE H.J. et ODY R.-
- 146- SÖNNICHSEN N., GUNTHER G., FEUERSTEIN M.- Untersuchungen zur pathogenese der Acrodermatitis enteropathica Danbolt-Closs.- Arch. Klin. Exp. Derm., 1967, 228, 159-170.
- 147^a- SOURREIL P., FRUCHARD J., Mme FRUCHARD J.- Acrodermatitis enteropathica. Deuxième cas français. Troisième présentation.- Bull. Soc. Franç. Derm. & Syph., 1966, 73, 457.
- 147^b- SOURREIL P., FRUCHARD J., SANDLER B., IZQUIERDO A.- Acrodermatitis enteropathica. Premier cas bordelais. Deuxième présentation.- Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest, 1963, 40, 1273.
- 147^c- SOURREIL P., FRUCHARD J., SANDLER B., IZQUIERDO A.- Postvaccinal erythemato-purpuric acrodermatitis.- Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1969, 76, 79-80.
- 148- STEVENSON J.R., FIDONE G.S., LELAND L.S.- Acrodermatitis enteropathica.- Arch. Derm., 1964, 89, 224-228.
- 149- STRANDVIK B., ZETTERSTROM R.- Amaurosis after broxyquinoline.- Lancet, 1968, 1, 922-923.
- 150- STUART C.- Acrodermatitis enteropathica.- Brit. J. Derm., 1962, 74, 109-110.
- 151- SULZBERGER M.B., BAER L.- Atypic dermatitis.- Year Book of Dermatology, 1954, 25-27.
- 152- SUNDAL A.- Acrodermatitis enteropathica (Danbolt-Closs) and diiodoquin treatment.- Ann. Paediat. Fenniae, 1957, 3, 486-493.
- 153- TANAKA H., SATO Y., HAMAMATOU T., KUROKOWA S.- Jap. J. Derm., Ser. B, 1963, 73, 261.

- 154- THALER E.- Zur Rolle der Hefen in der Aetiologie der Acrodermatitis enteropathica Danbolt-Closs.- Z. Haut. Geschlechtskr., 1965, 39, 26-27.
- 155- THYRESSON N., SKOGH M.- Vitamin B12 deficiency and Acrodermatitis enteropathica-like skin changes in a 52 years old man. Successfull treatment with diiodohydroxyquinoleine and tetracycline.- Hautarzt, 1959, 10, 506-509.
- 156- TIRLEA P., TIRLEA J., ANGHELESCU M., MARINA J., BEJAN E.- Acrodermatitis enteropathica.- Derm. Vener., 1962, 7, 295-306.
- 157- TOMPKINS R.R. et Coll.- Acrodermatitis enteropathica persisting into adulthood.- Arch. Derm. (Chicago), 1969, 99, 190-195.
- 158- TOYAMA I.- A case of epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica.- Jap. J. Derm., 1931, 31, 88.
- 159- TRAVAGLINI P. et Coll.- Ultrastructural aspects of lymph node and blood cells in infantile papular acrodermatitis or Crosti-Gianotti disease.- Minerva Derm., 1967, 42, 289-294.
- 160- TRUCKENBRODT H., HOVELS O., SITZMANN F.C., WEBER G.- Beitrag zur Acrodermatitis enteropathica.- Ann. Paediat., 1966, 207, 99-114.
- 161- UGLAND J.- Cortisone treatment of skin involvement Acrodermatitis enteropathica in a case of cystic fibrosis of the pancreas.- Acta Paed. Uppsal., 1952, 41, 483-493.
- 162- UNNA J.- Acrodermatitis enteropathica.- Acta Derm. Venerol., 1960, 40, 445.
- 163- VANBREMEERSCH F.- Un cas d'Acrodermatitis enteropathica. 42 ans d'évolution.- Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1966, 73, 445-447.

- 164- VEDDER J.S., GRIEM S.G.- Acrodermatitis enteropathica (Danbolt-Closs) in five siblings ; efficacy of diiodoquin in its management.- J. Pediatr., 1956, 48, 212-219.
- 165- VEGHELY P.Y.- Giardiasis.- Am. J. Dis. Child., 1940, 59, 793.
- 166- VILANOVA X., DE MORAGAS J.M.; PRANDI F.- Acrodermatitis enteropathica.- Acta Derm. Sifilogr., 1960, 51, 12-24.
- 167- WALTHER D.- Acrodermatitis enteropathica.- Derm. Wschr., 1955, 132, 972-973.
- 168- WEAKLEY D.R.- Acrodermatitis enteropathica. Ulcerative colitis. Progeroid physiomy.- Arch. Derm. (Chicago), 1962, 85, 418-419.
- 169- WELLS T.B., KIERLAND R.R.- Acrodermatitis enteropathica. Report of a case.- Acta Derm. Venereol. (Stockholm), 1961, 41, 227-234.
- 170- WELLS T.B., WINKELMANN R.K.- Acrodermatitis enteropathica. Report of 6 cases.- Arch. Derm., 1961, 84, 40-52.
- 171- WENDE G.W.- Epidermolysis bullosa hereditaria. Report of a case presenting unusual features.- J. Cutan. and Genit. urin. Dis., 1902, 20, 537-547.
- 172- WHITMORE C.W.- Probable Acrodermatitis enteropathica treated with mystatin (mycostatin).- Arch. Derm., 1959, 79, 594.
- 173- WIRSCHING Jr. L.- Eye symptoms in Acrodermatitis enteropathica. A description of a brother and sister with corneal changes.- Acta Ophtal. Copenhagen, 1962, 40, 567-574.
- 174- WIRZ - Epidermolysis bullosa dystrophica cum alopecia maligna.- Haut-u. Geschl. Kr., 1931, 37, 587.

- 175^a WITTELS W.- Acrodermatitis enteropathica beim
Erwachsenen (Danbolt-Closs).- Klinische Med.,
1959, 134-135.- Derm. Wschr., 1959, 40, 997-998.
- 175^b Acrodermatitis enteropathica in adults.- Derm.
Wschr., 1961, 144, 765-772.
- 176- WOHLSTEIN E., VILCEK F.- Acrodermatitis entero-
pathica.- Českoslov. Derm., 1960, 35, 378-380.
- 177- WRAY J., GÜNALP A., BERTRAN M.- Acrodermatitis
enteropathica.- Turk. J. Pediat., 1959, 2, 63-
74.
- 178- ZAUN H.- Acrodermatitis enteropathica.- Arch.
Klin. Exp. Derm., 1964, 221, 85-96.
- 179- ZELAZOWSKI K.- Spostrzenia nad działaniem dur-
jodochiny (dijodoquine) W.- Acrodermatitis
enteropathica.- Przegl. Derm., 1965, 52, 485-
488.
-

